

Nancy 1969

J. Wagon

N° d'ordre : AO 34.36 69.330

THESE
présentée
A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le
GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par
Jean WAGNON
Ingénieur E.N.S.C.S.
Attaché de Recherches au C.N.R.S.

REARRANGEMENT SPINAL DES STEROIDES

Soutenue le 10 juillet 1969, devant la Commission d'Examen.

MM. J. NEEL

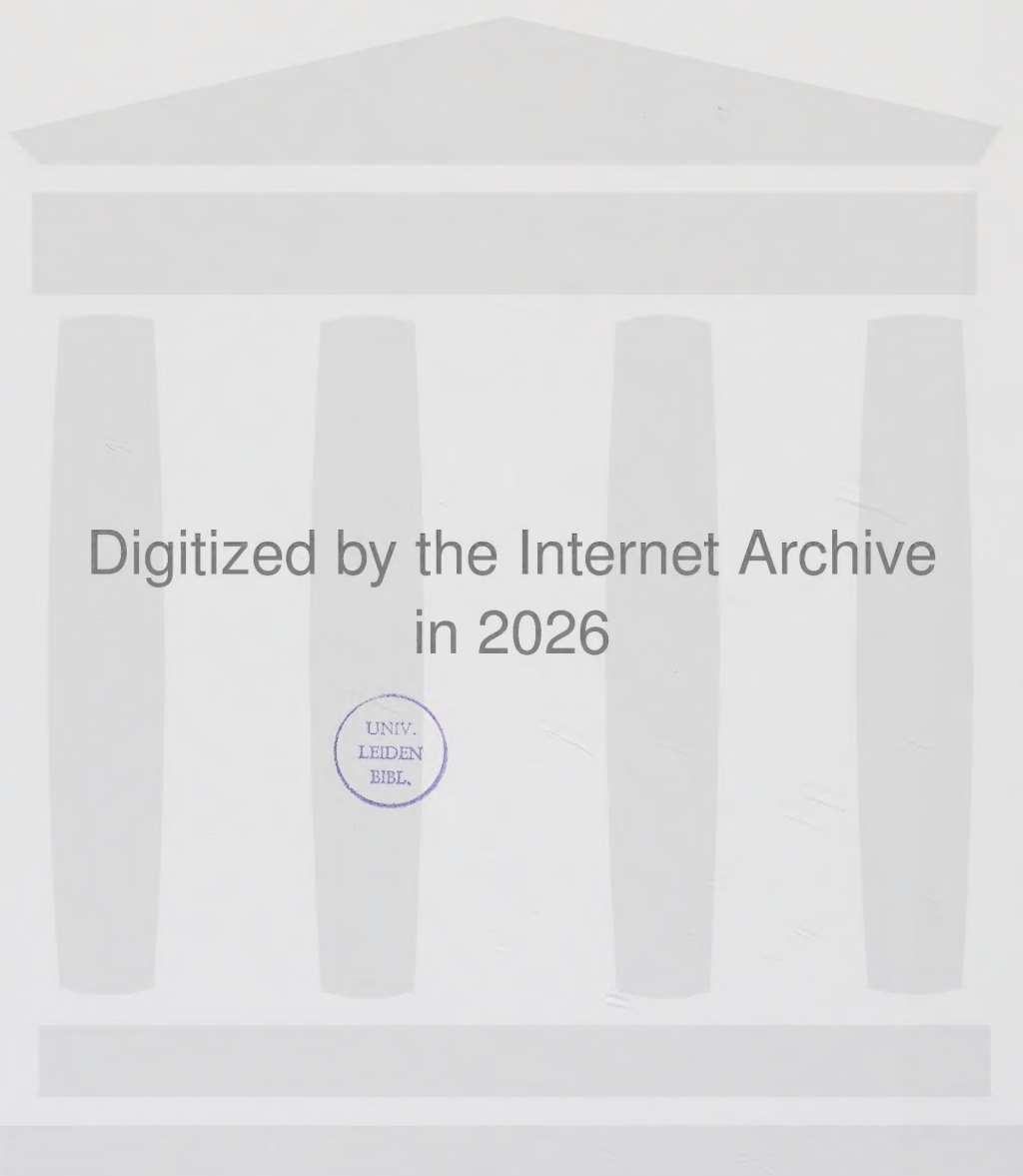
Président

J. JULLIEN

J.C. JACQUESY

J. LEVISALLES

Examineurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41551914_0017

N° 116. — Stéréochimie.

XXXV. — Stéroïdes fluorés VI (*).

Réarrangement spinal de l'androstène-5 diol-3 β , 17 β ,

par Jean-Claude JACQUESY, Jacques LEVISALLES et Jean WAGNON (**).

(Laboratoire de chimie organique (***), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 5.9.69.)

Le traitement de l'androstène-5 diol-3 β , 17 β **4H** par HF anhydre donne deux produits, le diol **5a**, qui provient de l'addition de HF, et le cétol **6H**, qui provient d'une transposition spinale. Le cétol **6H** peut être épimérisé en cétol **8a**, qui a été transformé en dicétone **9** et en monocétone **11**. La synthèse des deux composés **9** et **11** à partir de la testostérone **16** est décrite.

HF anhydre transforme le diol **5a** en cétol **6H**, et le deutério-17 α androstène-5 diol-3 β , 17 β **4D** en cétol **6D**. L'ensemble de ces résultats est discuté.

Dans deux mémoires antérieurs de cette série (1, 2) ont été décrits les produits **1** et **2** résultant de l'addition de l'acide fluorhydrique sur le cholestérol **3a** et sur son acétate **3b**, ainsi que les preuves chimiques et spectroscopiques qui justifient ces structures (cf. 3). Il avait été alors indiqué que les produits **1** et **2** sont accompagnés de quantités importantes d'isomères, qui doivent nécessairement résulter d'un réarrangement plus ou moins poussé du squelette stéroïdique.

Le nombre de ces isomères et la grande variété de modifications structurales possibles en rendaient l'étude redoutable et l'examen d'un modèle plus simple paraissait opportun : un tel modèle est constitué par l'androstènediol **4H** (4) et le présent mémoire décrit la réaction de l'acide fluorhydrique avec l'androstènediol. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une note préliminaire (5) et de plusieurs exposés oraux, notamment à Strasbourg (octobre 1966), à Metz (Société Chimique de France, mars 1967), à Cerisy-la-Salle (Groupe d'Étude de Chimie Organique, 9^e session, septembre 1968) et à la Gordon Research Conference on Steroids (juillet 1969).

(*) Stéréochimie XXXIV Stéroïdes fluorés V: mémoire précédent.

(**) Ce mémoire correspond à une partie de la thèse de Doctorat ès sciences physiques de J. WAGNON (Nancy, 1969, n° 69-330, CNRS n° AO 3436).

(***) Équipe de Recherches Associée au CNRS.

Action de HF sur l'androstènediol **4H**.

Par action de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'androstènediol **4H**, on obtient deux produits, le diol fluoré **5a** et l'hydroxycétone **6H**.

Le diol fluoré **5a**, très peu soluble, a été caractérisé sous forme de son diacétate. Les propriétés spectroscopiques de ce diacétate, comparées dans le tableau I à celles des acétates **1b** et **2b** (2, 6) sont en excellent accord avec la

TABLEAU I
Spectres de RMN de produits fluorés (*).

Formule	1	2	5H
<i>RMN</i>			
Signal du proton en C-3	5,10 ($\Gamma = 22$)	4,80 ($\Gamma = 8$)	5,03 ($\Gamma = 20$)
Signal du groupe méthyle C-19 observé	0,98	0,93	1,00
Calculé selon les références (1 et 6)	—	—	0,99

(*) Voir note en bas du tableau II.

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Formule	IR	DC		
		$\lambda_{\max}$	$\Delta\varepsilon_{\max}$	
6H = 7H	3 630 (CHCl ₃) 1 735 1 405	300	— 4,22	CH ₃ (19) 0,73 H (C-3) 4,12 ($\Gamma = 10$)
8a	3 625 1 735 1 405	296 307	+ 3,15 + 2,72	H (C-3) 4,05 ($\Gamma = 10$) CH ₃ (18) 1,05 CH ₃ (19) 1,13
8b	1 740 (large) 1 405 1 230	296 307	+ 3,15 + 3,33	H (C-3) 5,00 ($\Gamma = 7$) CH ₃ (18) 0,95 CH ₃ (19) 1,13
9	1 735 1 708 1 405	305 295	+ 1,66 + 1,35	CH ₃ (18) 0,80 CH ₃ (19) 1,14
11	1 735	(MeOH) 295	+ 2,64	CH ₃ (18) 0,81 CH ₃ (19) 1,12

(*) IR et RMN dans CCl₄, DC dans le dioxane. Référence TMS. Déplacements chimiques en millièmes. Γ = largeur à mi-hauteur.

structure proposée **5b**. Par ailleurs, il a été montré antérieurement (2) que l'alcool **1a** et son acétate **1b** sont respectivement les produits prédominants de l'action de l'acide fluorhydrique sur le cholestérol **3a** et son acétate **3b**. Il n'est donc pas surprenant que le diol **5a** soit présent dans les produits de réaction de l'androstènediol **4H**.

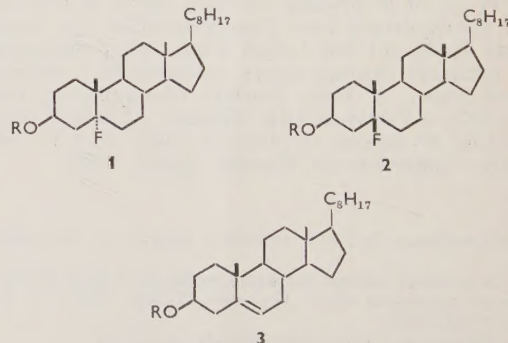
Comme le montre le tableau II, l'hydroxycétone qui se forme à partir du diol **4H** renferme un groupe —CH₂—CO— dans un cycle pentagonal, et la structure mécanistiquement la plus simple doit être **6H** ou **8a** (*vide infra*). Comme l'hydroxycétone obtenue est épimérisable en milieu alcalin et en milieu acide, on est conduit à lui attribuer la structure d'une hydrindanone *trans* (7, 8), ce qui est amplement confirmé par son dichroïsme circulaire (DC) présenté dans le tableau II. Compte tenu de ce que les deux formules **6H** et **7H** sont identiques (*), on voit que **6H** (**7H**) est un céto-3 A-nor D-homo (5 α) stéroïde, et le DC de **6H** (**7H**) est en bon accord avec les courbes publiées pour les céto-3 A-nor (5 α) stéroïdes (9). Le spectre de RMN est également en accord avec la structure proposée, mais la nature exacte du cycle D découle plus clairement de l'examen de l'hydroxycétone épimère **8a** et de ses dérivés.

En effet, l'hydroxycétone **8a**, qui est le composant le plus stable de la paire d'épimères **7H-8a**, est plus facile à manipuler et quelques réactions chimiques ont pu être faites sur cette hydroxycétone : acétylation en **8b**, oxydation en dione **9** et réduction en monocétone **11** (par traitement du tosylate **8c** par la pyridine bouillante, suivi d'une hydrogénation catalytique du mélange des énones **10a** et **10b**). D'après son mode de formation, **8a** doit être un céto-3 A-nor D-homo (5 β) stéroïde. Le DC de **8a**, **8b** et **11** est en accord avec les courbes publiées (9) pour les A-nor (5 β) stéroïdes et confirme donc la stéréochimie proposée pour **7H** d'une part, pour **8a** et ses dérivés d'autre part.

L'étude des propriétés spectroscopiques présentées dans le tableau II permet de préciser la jonction des cycles C

et D. Si l'on admet en effet que les deux groupes carbonyles en C-3 et en C-17 de la dione **9** sont assez éloignés dans l'espace pour être sans interaction mutuelle, on peut calculer par différence entre les DC de **9** et de **11** la courbe de DC du groupe carbonyle en C-17 : on trouve ainsi un maximum à 295 nm ($\Delta\varepsilon = -1,8$). Une telle valeur est en bon accord avec les valeurs indiquées pour un 17-céto D-homo (5 α) stéroïdes ($-1,93$) (10), pour le composé **12**, issu du réarrangement spinal du diacétoxy-3 β , 6 β cholestanol-5 α ($-1,65$), et pour un céto-2 (5 α) stéroïde **14d** ($+1,72$; mais un céto-2 stéroïde (**12**) a une chromophore pseudo antipode de celui d'un céto-17 D-homo stéroïde). Cette valeur de $-1,8$ ne s'accorde pas avec une jonction de cycle C—D *cis*, comme celle que l'on trouve dans le composé **13** (13) et qui est de $+0,51$ (à 293 et 302 nm).

La nature *trans* de la jonction des cycles C et D est corroborée par l'examen du signal du groupe méthyle C-18 dans **11**, **8a**, **8b** et **9**. En effet, le proton en C-17 dans **7H**, **8a** et **8b** est axial d'après la nature du signal qu'il donne en RMN (tableau II). Les positions relatives du méthyle en C-13 et du substituant en C-17 sont équivalentes à ce que l'on peut observer dans un dérivé du (5 α) cholestane substitué en C-2 **14**. La comparaison du signal du groupe méthyle C-18 de **11**, **8a**, **8b** et **9** avec le signal du groupe méthyle C-19 de **14a-d** (6) (tableau III) établit clairement la similitude des structures.



(*) **6H** et **7H** se déduisent l'une de l'autre par rotation de 180° dans le plan de la page.

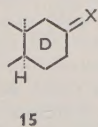
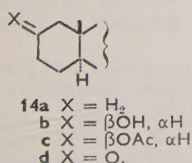
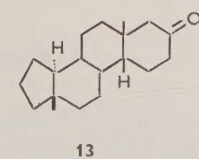
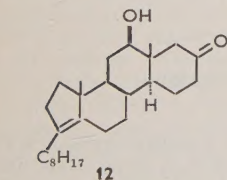
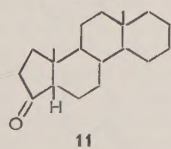
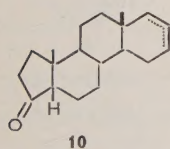
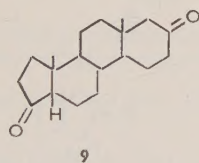
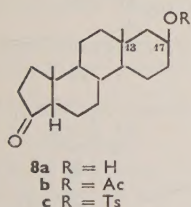
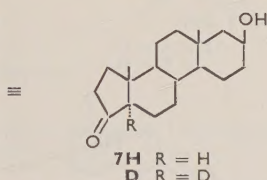
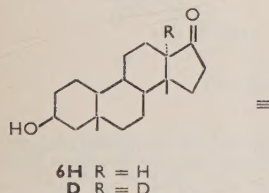
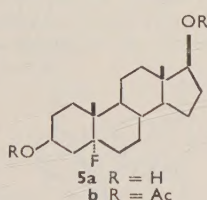
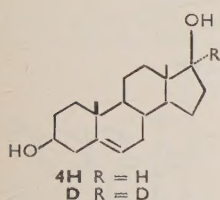
TABLEAU III (*)

Spectres de RMN des cétones **8-11** et d'analogues.

Formule	11	8a	8b	9
Signal du groupe méthyle en C-13.....	0,81	1,05	0,95	0,80
Incrément par rapport à 11	0	+ 0,24	+ 0,14	— 0,01

Formule	14a	14b	14c	14d
Signal du groupe méthyle en C-10.....	0,79	1,04	0,94	0,77
Incrément par rapport à 14a	0	+ 0,25	+ 0,15	— 0,02

(*) Voir note au bas du tableau II.



Bien que la RMN n'exclue pas une structure partielle telle que **15**, le DC l'exclut effectivement, car la cétone correspondante (X = O) donnerait un effet Cotton positif, ce qui est contraire à l'expérience (*vide supra*).

Synthèse des cétones **9** et **11**.

L'ensemble des arguments précédents rend très probable la structure **6H** pour le produit du réarrangement de l'androstène diol **4H**, sans la démontrer entièrement. Il est cependant possible de donner une démonstration rigoureuse de la structure **6H**, en tirant partie du fait qu'elle correspond à un A-nor D-homo stéroïde **7H**. Cette démonstration est basée sur la synthèse partielle des cétones **9** et **11**.

Cette synthèse part de la testostérone **16**. Par une suite de réactions classiques (**16** → **17a** → **17b** → **17c** → **18**), le cycle A est méthylé, tandis que la fonction oxygénée en C-17 reste protégée pour la réaction de contraction du cycle A. Cette contraction de cycle, réalisée par l'action de PCl₅ sur l'alcool **18** (**14**) donne l'ester éthylénique **19a**, qui est saponifié en alcool **19b**, lequel est à son tour oxydé en énone **19c**.

La double liaison de l'énone **19c** est alors protégée par hydroxylation au moyen de OsO₄. RULL et OURISSON (**15**) n'observaient qu'un seul diol (**20b**) lors de l'hydroxylation de l'acétate **19d**, alors que la réaction de **19c** fournit deux diols avec des rendements respectifs de 55 % et de 24 %. Les arguments usuels d'encombrement stérique de la face β de la molécule de **19c** conduisent à proposer la structure **20a** pour le diol le plus abondant et la structure **21a** pour le diol le moins abondant. Ces attributions de configuration sont corroborées par les spectres de RMN. Le diol **21b** est connu (**16**) et sa configuration en C-3 a été démontrée de façon rigoureuse. Les composés **22a** (**17**) et **22b** (**18**) sont également connus. L'examen du tableau IV montre clairement que le diol le moins abondant doit être **21a**.

L'un et l'autre de ces cétdiols sont transformés en mélanges de cyanotriols, **20c** et **21c** respectivement. Chaque mélange de cyanotriols épimères en C-17, **20c** ou **21c** sont hydrogénés catalytiquement (**19**, **20**) en mélanges d'aminotriols **20d** ou **21d**, dont la désamination nitreuse fournit un mélange de cétdiols, **23a** et **24** à partir de **20a**, **25** et **26** à partir de **21a**. L'oxydation périodique des cétdiols **24** et **26**, suivie d'équilibrage en milieu acide, donne dans chaque cas une dicétone identique à la dicétone **9** préparée antérieurement à partir de **6H**.

La réduction selon WOLFF-KISHNER du cétdiol **23a** donne le diol **23b**, dont l'oxydation périodique, suivie

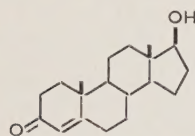
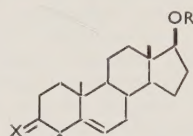
TABLEAU IV

Spectres de RMN des diols **20** et **21** (*).

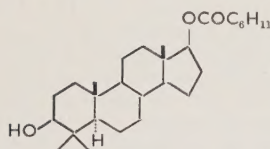
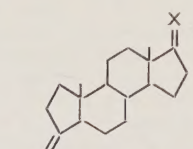
Formule	22a	21a	20a	22b	21b
Déplacement chimique du groupe méthyle en C-10	0,68	1,02	0,84	0,63	0,97
Différence par rapport au composé de base (22a ou 22b)	0	+ 0,34	+ 0,16	0	+ 0,34

(*) Voir note du tableau II.

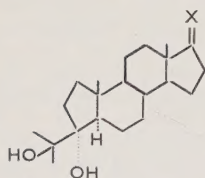
d'équilibrage en milieu acide, donne une cétone identique à la cétone **11**, préparée antérieurement à partir de **6 H**. On notera dans la partie expérimentale des différences appréciables entre les constantes de physiques de la cétone **11**, telle qu'elle a été préparée dans le présent travail par deux voies différentes, et celles de la cétone **11** décrite par ALLINGER et GREENBERG (7). Le Professeur ALLINGER (Détroit) a aimablement confirmé qu'après comparaison, les échantillons de Détroit et de Nancy étaient notablement différents. Comme par ailleurs l'échantillon de Détroit comporte en IR une double bande de carbonyle, alors que l'échantillon de Nancy n'en comporte qu'une seule, il faut probablement conclure que l'échantillon de Détroit contient, à côté de la cétone **11**, la cétone **27**. La méthode d'ALLINGER et GREENBERG (7) pour faire la cétone **11** comporte en effet la séquence **28** → **29** → **30** → **11**, qui peut être compliquée par la séquence parasite **28** → **31** → **32** → **27**, due au manque de sélectivité de la réaction de BAEYER-VILLIGER. Ce manque de sélectivité serait en accord avec les résultats de HARA, MATSUMOTO et KAKEUCHI (21).

**16**

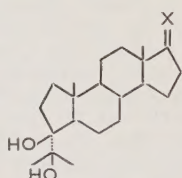
17a X = O; R = H
b X = O; R = Bz
c X = β OH, α H; R = Bz

**18**

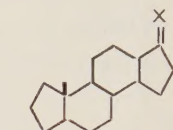
19a X = β OCOC₆H₁₁, α H
b X = β OH, α H
c X = O
d X = β OAc, α H



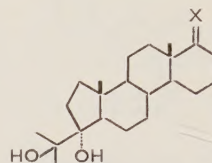
20a X = O
b X = β -OAc, α H
c X = OH, CN
d X = OH, CH₂NH₂



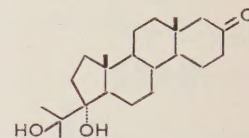
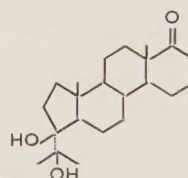
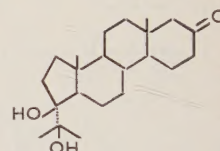
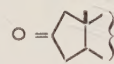
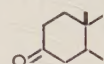
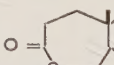
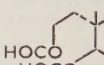
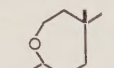
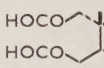
21a X = O
b X = β C₂H₁₇, α H
c X = OH, CN
d X = OH, CH₂NH₂



22a X = O
b X = β C₈H₁₇, α H



23a X = O
b X = H₂

**24****25****26****27****28****29****30****31****32**

Étude mécanistique.

L'action de HF anhydre sur l'androstènediol **4 H** n'est pas une réaction aisée à contrôler, à cause des difficultés inhérentes au réactif. Il convient toutefois de mentionner ici deux faits expérimentaux, qui éclairent le mécanisme de la transposition.

On a pu d'abord vérifier que le fluorodiol **5 H** est transformé en cétol **6 H**, si on le remet en contact avec HF anhydre pendant un temps suffisamment long.

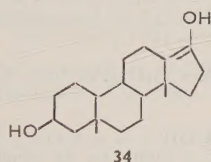
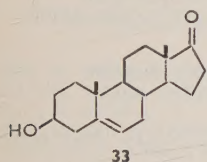
Par ailleurs, l'androstènediol **4 D**, deutérié en C-17 a pu être préparé par réduction de l'épiandrostérone **33**

TABLEAU V

Teneur en deutérium des substrats et produits du réarrangement.

Formule	Temps de réaction	4D	4D	6D
Origine		Produit de départ	Produit récupéré après réaction	Produit de réaction
Teneur en deutérium (atome de D/molécule).	2 h	0,39	0,37	0,35
	5 h 30	0,995		0,83 0,88

par LiAlD_4 . Le traitement du diol deutérié **4D** par HF anhydre donne le fluorodiol **5D** et le cétole **6D**. Les données du tableau V mettent en évidence la migration stéréospécifique *cis* du deutérium de C-17 à C-13 avec une rétention du deutérium de $92 \pm 5\%$ après 2 h et de $85 \pm 3\%$ après 5,5 h. On peut en conclure que le cétole **6D** peut s'énoliser lentement dans le milieu (pour conduire à **34**) sans pour autant s'épimériser, puisque l'on ne trouve que des traces du cétole épimère **8a** dans ces conditions.



Discussion.

On peut résumer de la façon suivante l'ensemble des résultats expérimentaux présentés dans ce mémoire :

- 1) La réaction de transposition se fait probablement par l'intermédiaire du fluorodiol **5**;
- 2) La réaction de transposition se fait avec inversion de configuration pour tous les centres asymétriques concernés;
- 3) La réaction de transposition ne passe pas par l'intermédiaire de l'énol **34**.

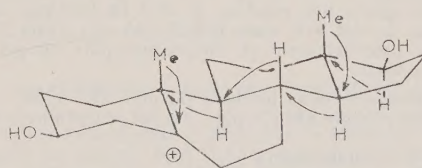
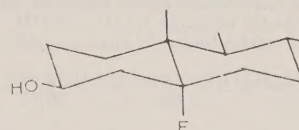
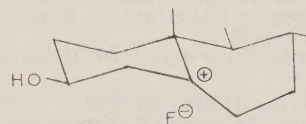
Bien que l'expérience n'ait pas été faite, on peut considérer que la réaction est irréversible. Si l'on considère en effet l'équilibre $4 \rightleftharpoons 6$, on calcule une différence d'enthalpie de $-18,3$ kcal/mole (*). En faisant l'hypothèse légitime que la différence d'entropie correspondante est à peu près nulle, on est conduit à une différence d'enthalpie libre de -18 kcal/mole environ. Une telle valeur assure l'irréversibilité de la réaction. On notera que le cas de l'androstènediol **4** est donc énergétiquement beaucoup plus favorable que les autres exemples de transposition spinale de stéroïdes décrits dans la littérature, antérieurement ou postérieurement à la publication de la communication préliminaire sur le présent travail (11, 24-33).

Il a été montré antérieurement (2) que l'addition de HF sur le cholestérol **3**, pour donner de façon prépondérante le fluoro alcool **1**, était une addition *syn* (ou *cis*). On peut donc penser qu'elle se fait par l'intermédiaire de la paire d'ions **35**, dans laquelle l'ion fluorure est situé sur la face α de la molécule, et qu'il en va de même pour la transformation $4 \rightarrow 5$. La paire d'ions **35** peut conduire au fluorure covalent **36** (c'est-à-dire **1** ou **5** selon la série)

(*) La différence d'enthalpie correspondant à la transformation d'un alcool éthylénique en cétone saturée est de $-21,3$ kcal/mole (22) à laquelle il convient de retrancher une différence d'enthalpie de 3 kcal/mole environ (23) due aux interactions stériques, plus élevée dans **6** que dans **4**.

et vraisemblablement, en présence de HF anhydre, de façon réversible (*). Cela explique le rôle apparent d'intermédiaire assumé par le fluorodiol **5** (*vide supra*).

Cette paire d'ions **35**, qui a une stéréochimie définie (celle du fluorure **36**), évolue vers le produit final (le cétole **6** protoné sur l'oxygène du groupe carbonyle) par une suite de migrations 1-2 classiques dans la chimie des triterpènes (cf. **37**). La stéréospécificité de ces migrations reste inexpliquée (cf cependant 29, 35 et 36) et des expériences sont en cours pour en étudier l'origine.



Les auteurs tiennent à remercier le CNRS pour son aide matérielle, la Société Sorba pour la fourniture de produits de départ, ainsi que Mmes KREMPF et LINSCHIED (Strasbourg) pour l'enregistrement de certains spectres.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et la présentation des résultats spectroscopiques sont données dans la référence (37). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

(*) HF a une constante diélectrique élevée (83,6 à 0 °C) et est donc un solvant ionisant (34).

Androstène-5 diol-3 β ,17 β 4H.

Obtenu selon GUT et USKOKOVIĆ (5).
F = 179 °C, [Litt. (5) : F = 175-178 °C].

Deutério-17 α androstène-5 diol-3 β ,17 β 4D.

Obtenu par réduction de l'épiandrostérone **33** par LiAlD₄.
F = 182 °C.

*Fluoro-5 α androstanediol-3 β ,17 β 5a
et hydroxy-17 β A-nor D-homo (5 α) androstanone-3 7H (6H).*

A une solution de CH₂Cl₂ fraîchement distillé (100 ml), saturée d'acide fluorhydrique (environ 110 g), agitée magnétiquement et refroidie à -57 °C, on ajoute en quelques mn une suspension du diol **4H** (3,02 g) dans CH₂Cl₂ (100 ml). La température est maintenue entre -59 et -53 °C, pendant 330 mn. On verse alors dans l'eau glacée en présence de CO₃HNa, isole de la manière habituelle et recristallise le produit brut deux fois du mélange éther de pétrole-CH₂Cl₂.

On recueille ainsi l'hydroxy-cétone **6H** (390 mg), souillée par le diol **5a**, mais exempte de toute autre impureté. Les eaux mères sont concentrées et chromatographiées sur gel de silice (75 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 85/15 élue un mélange de deux ou trois produits (240 mg), IR (CCl₄) : 1 745-1 405, qui n'ont pas été autrement caractérisés.

Les mélanges éther de pétrole-éther 70/30 à 65/35 éluent l'hydroxy-cétone **6H** (environ 1,35 g) qui est recristallisée de l'éther de pétrole (Rdt global 55 %).

Le mélange éther de pétrole-éther 30/70 élue en plusieurs fractions (185 mg) :

- le diol de départ **4H** (test CCM);
- le diol fluoré **5a**, caractérisé par son diacétate **5b**.

Diacétoxy-3 β ,17 β fluoro-5 α androstane 5b.

Obtenu par acétylation pyridinique du diol fluoré **5a** et recristallisé trois fois du mélange Et₂O — EtOH.

F = 170 °C (instantanée); $[\alpha]_D = + 3,5^\circ$, ($c = 0,29$).

Analyse C₂₃H₃₅O₄F : Calc. % : C 70,02 H 8,94
Tr. : 70,12 9,08.

IR (CHCl₃) : 1 735 et 1 240.

RMN (CDCl₃) : H (en C-17) à 4,63 (triplet; J = 7,5 Hz).

A un mélange de HF (60 g) et de CH₂Cl₂ (15 ml) refroidi à -60 °C, on ajoute une solution de diol **5a** (190 mg; contenant environ 5 % de diol **4H**) dans CH₂Cl₂ (10 ml). Après 9 h 1/2 on isole comme précédemment et chromatographie sur gel de silice (20 g). On obtient :

- un mélange de deux produits (27 mg), IR : 1735;
- l'hydroxycétone **6H** (74 mg), qui est recristallisée de l'éther de pétrole.

F = 142 °C (instantanée).

IR (CHCl₃) : 3 620, 1 735.

DC : ($c = 0,15$) : 0 (340); -1,35 (307-309); -2,24 (298) minimum ($\Gamma = 36$); -2,13 (290); 0 (250) fin de courbe.

Il n'a pas été possible de mieux purifier dans cette expérience la cétone **6H** (qui contient un peu de cétone **8a**);

— le diol **5H** (contenant une trace de **4H**) qui n'a pas réagi (31 mg).

Hydroxy-17 β A-nor D-homo (5 α) androstanone-3 6H (7H).

Après trois recristallisations du mélange éther de pétrole-CH₂Cl₂.
F = 161 °C (instantané); F = 145-147 °C (microscope).

$[\alpha]_D = -86^\circ$ ($c = 0,2$); après addition de CF₃CO₂H = +103°.

Analyse C₁₉H₃₀O₂ : Calc. % : C 78,57 H 10,41
Tr. : 78,39 10,31.

UV (MeOH) : $\lambda_{\max} = 291$ ($\epsilon = 65$).

RMN (C₆H₆) : proton à 3,95 ($\Gamma = 9$).

DC ($c = 0,10$) : 0 (350); -2,7; -4,22 (300) minimum ($\Gamma = 36$); -4,00 (292); 0 (250) fin de courbe (CH₃COOH) ($c = 0,10$) : 0 (330); -4,78 (292) minimum ($\Gamma = 34$); 0 (250) fin de courbe.

Après addition CF₃COOH : 0 (350); + 0,86 (314) inflexion; + 2,56 (301) inflexion; + 2,96 (295) maximum; + 0,2 (255) fin de courbe.

DR ($c = 0,09$) :

$[\alpha]_{410} = 0^\circ$; $[\alpha]_{317} = -4\ 430^\circ$; $[\alpha]_{308} = -3\ 160^\circ$;

après addition de HBr :

$[\alpha]_{275} = +4\ 000^\circ$ (maximum);
 $[\alpha]_{320} = +2\ 530^\circ$ (maximum); $[\alpha]_{310} = +2\ 000^\circ$;

$[\alpha]_{289-291} = -1\ 330^\circ$ (inflexion); $[\alpha]_{286} = -1\ 790^\circ$ (minimum).

Deutério-17 α fluoro-5 α androstanediol-3 β ,17 β 5aD

et deutério-5 α hydroxy-17 β A-nor D-homo androstanone-3 7D (6D).

On opère comme précédemment en utilisant le diol deutérié **4D** (1,1 g). Après extraction rapide et chromatographie sur gel de silice (30 g), on isole successivement

— une fraction cétonique, non hydroxylée (test CCM) (14 mg);

— l'hydroxycétone **6D** (154 mg);

— puis par le mélange Et₂O/EtOH 95/5, le diol **4D** et le diol fluoré **5D** (400 mg). **5aD** est caractérisé par son diacétate **5bD**.

F = 170 °C.

IR : 1 735-1 240.

Hydroxy-17 β A-nor D-homo (5 β) androstanone-3 8a.

Obtenu par équilibrage en milieu acide de la cétone **7H** (**6H**). Elle est recristallisée dans le mélange CHCl₃-acétone.

F = 170-172,5 °C (microscope); F = 190 °C (instantané).

$[\alpha]_D = +119^\circ$ ($c = 0,185$).

Analyse C₁₉H₃₀O₂ : Calc. % : C 78,57 H 10,41
Tr. : 78,40 10,46.

DC (MeOH) : ($c = 0,116$) : 0 (340); + 3,15 (296) maximum ($\Gamma = 34$); 0 (260), fin de courbe.

Après traitement alcalin : + 3,04 (295) maximum.

DC (CH₃COOH) ($c = 0,19$) : 0 (330); 0,86 (314) inflexion; 244 (300) inflexion; + 2,96 (295) maximum ($\Gamma = 34$); 0,1 (250) fin de courbe.

DR ($c = 0,13$) :

$[\alpha]_{320} = +2\ 580^\circ$ (maximum); $[\alpha]_{310} = +1\ 900^\circ$;

$[\alpha]_{289-291} = -1\ 245^\circ$; $[\alpha]_{282} = -1\ 680^\circ$ (minimum).

Acétate 8b.

Obtenu par acétylation pyridinique du précédent, il est recristallisé dans le mélange Et₂O — EtOH.

F = 127-129 °C.

Analyse C₂₁H₃₂O₃ : Calc. % : C 75,86 H 9,70
Tr. : 75,06 9,30.

DC ($c = 0,15$) : 0 (340); + 1,97 (315); + 3,33 (306) maximum ($\Gamma = 38$); + 3,15 (296); + 2,26 (288); 0 (260) fin de courbe.

Tosylate 8c.

A une solution du céto-alcool **8a** (190 mg) dans de la pyridine sèche (4 ml), on ajoute du chlorure de tosylé (350 mg) fraîchement recristallisé de l'éther de pétrole.

Après un contact de 24 h à 0 °C, on isole de la manière habituelle et recristallise à froid du mélange CH₂Cl₂ — MeOH. On isole ainsi **8c** (120 mg).

F = décomposition à température variable sur le banc Koller.
 $[\alpha]_D = +75^\circ$ ($c = 0,17$).

Analyse C₂₆H₃₆O₄S : Calc. % : C 70,24 H 8,16
Tr. : 70,31 8,30.

IR (CHCl₃) : 1 735, 1 170.

RMN (CDCl₃) : 1 H à 4,72 ($\Gamma = 10$ Hz), 3 H à 2,43.

A-nor D-homo (5 β) androstanedione-3,17 9.

Obtenu par oxydation chromique, selon JONES (38), de **8a**, elle est recristallisée du mélange Et₂O — MeOH, sublimée et recristallisée dans Et₂O.

F = 144-146 °C; $[\alpha]_D = +81^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse $C_{19}H_{28}O_2$: Calc. % : C 79,12 H 9,79
Tr. : 78,86 9,93.

DC ($c = 0,09$) : 0 (340); + 1,11 (317); + 1,66 (305) maximum ($\Gamma = 32$); + 1,35 (295); + 0,87 (288) 0 (260) fin de courbe.

A-nor D-homo (5 β) androstanone-3 11.

A une solution du cétol **8a** (100 mg) dans de la pyridine sèche (2 ml), on ajoute du chlorure de tosyloxy (150 mg) fraîchement recristallisé, et l'on porte à reflux pendant 4 h. Après extraction (75 mg), on isole le produit par filtration sur une petite colonne de silice.

Le solide obtenu **10** présente un test au TNM positif, et des bandes infrarouges à 3 026, 1 655 et 680 cm^{-1} . On agite une solution du mélange des oléfines **10** (30 mg) dans l'acétate d'éthyle (3 ml), en présence de Pd/C (5 %, 15 mg) avec de l'hydrogène pendant 1 h.

Le produit **11** est recristallisé 3 fois dans le mélange Et_2O — MeOH.

$F = 142-144,5^\circ C$; $[\alpha]_D = +105^\circ$; ($c = 0,045$).

IR: 1 745 (dans KBr) 1 735 et 1 410).

[Litt. (7) : $F = 124-125^\circ C$; IR: 1 718 et 1 733].

DC (MeOH) ($c = 0,042$) : 0 (340); + 2,64 (295) maximum ($\Gamma = 36$); ne change pas par traitement avec KOH.

RMN ($CDCl_3$) : 3 H à 0,61, 3 H à 1,13, 1 H à 2,17.

RMN (C_6D_6) : 3 H à 0,75, 3 H à 0,85, 1 H à 1,87.

Diméthyl-4,4 hydroxy-17 β androstène-5 one-3 17a.

Elle est préparée à partir de la testostérone **16** (Rdt = 60 %) selon (39, 40) et est recristallisée trois fois dans le mélange CH_2Cl_2 — acétone.

$F = 200-201^\circ C$ (Kofler).

IR ($CHCl_3$) : 3 600, 1 705 et 1 655.

Benzoate 17b.

A une solution de **17a** (6,0 g) dans la pyridine anhydre (30 ml), on ajoute du chlorure de benzoyle (20 ml). Après 1 h à température ordinaire, on isole de la manière usuelle.

L'échantillon analytique est recristallisé 3 fois dans le mélange CH_2Cl_2 — EtOH.

$F = 216-218^\circ C$; $[\alpha]_D = +24^\circ$; ($c = 0,31$).

Analyse $C_{28}H_{38}O_3$: Calc. % : C 79,96 H 8,63
Tr. : 79,49 8,76.

IR ($CHCl_3$) : 1 708, 1 660, 1 602 et 1 585.

RMN :

1 H à 4,78 (triplet; $J = 7,5$ Hz);

1 H à 5,48 (doublet; $J = 4$ Hz).

DC ($c = 0,093$) : 0 (330); + 1,48 (295) maximum et fin de courbe.

Diméthyl-4,4 benzoxyloxy-17 β androstène-5 ol-3 β 17c.

A une solution de KBH_4 (2,7 g) dans le minimum d'eau, on ajoute une solution de **17b** (7 g) dans l'éthanol (1 l). On agite à température ordinaire pendant 90 mn, puis extrait de la façon habituelle. On recristallise le produit brut dans l'acétone (4,77 g). Les eaux-mères (2,2 g) sont chromatographiées sur silice (50 g). On isole ainsi une seconde fraction de **17c** (900 mg).

L'échantillon analytique est recristallisé 2 fois dans l'acétone.

$F = 202-204^\circ C$; $[\alpha]_D = -3,2^\circ$; ($c = 0,38$).

Analyse $C_{28}H_{38}O_3$: Calc. % : C 79,58 H 9,06
Tr. : 79,33 9,00.

IR ($CHCl_3$) : 3 625, 1 710, 1 602 et 1 580.

RMN ($CDCl_3$) :

1 H à 3,23;

1 H à 4,83 triplet ($J = 7,5$ Hz);

1 H à 5,57 ($\Gamma = 8$ Hz).

Diméthyl-4,4 hexahydrobenzoxyloxy-17 β (5 α) androstanol-3 β 18.

On agite une solution de **17c** (3,800 g) dans l'acétate d'éthyle (300 ml) pendant 24 h avec de l'hydrogène (120 atm, 80 $^\circ C$) en

présence de Pd/C (5 %; 3 g). Après isolement de la façon habituelle, on recristallise le produit brut dans CH_2Cl_2 — acétone.

$F = 207-209^\circ C$; $[\alpha]_D = +2,8^\circ$; ($c = 0,32$).

Analyse $C_{28}H_{46}O_3$: Calc. % : C 78,09 H 10,77
Tr. : 78,13 10,66.

IR (KBr) : 3 500 et 1 730.

RMN ($CDCl_3$) :

1 H à 4,63;

1 H à 3,12.

Hexahydrobenzoxyloxy-17 β isopropylidène-3 A-nor (5 α) androstane 19a.

A une solution de **18** (500 mg) dans le mélange benzène (75 ml)-toluène (30 ml) anhydres, refroidie à $-5^\circ C$ et agitée énergiquement, on ajoute PCl_5 (700 mg) fraîchement sublimé et on maintient un violent courant d'azote. Après 1 h, on introduit une solution à 10 % de carbonate de sodium (100 ml) en maintenant l'agitation magnétique, on décante la phase organique, que l'on filtre sur alumine (60 g). Le produit (450 mg) élué par le mélange éther de pétrole-éther (96/4) est cristallisé dans le mélange éther-méthanol. On isole un premier jet de **19a** (245 mg), $F = 134^\circ C$, puis un second jet (50 mg), après concentration des eaux mères, $F = 133^\circ C$. L'échantillon analytique est recristallisé trois fois dans le même mélange de solvants.

$F = 128-130^\circ C$; $[\alpha]_D = +35^\circ$; ($c = 0,073$).

Analyse $C_{28}H_{44}O_2$: Calc. % : C 81,50 H 10,75
Tr. : 81,68 10,81.

IR: 1 730.

RMN ($CDCl_3$) :

3 H à 1,58;

3 H à 1,10;

1 H à 4,58 (triplet $J = 8$ Hz).

Hydroxy-17 β isopropylidène-3 A-nor (5 α) androstane 19b.

Il est obtenu par chauffage à reflux pendant 5 h sous azote de **19a** avec le mélange potasse-éthanol à 5 %.

L'échantillon analytique est recristallisé 3 fois dans le mélange éther-méthanol.

$F = 159-161^\circ C$; $[\alpha]_D = +7^\circ C$; ($c = 0,16$).

Analyse $C_{21}H_{34}O$: Calc. % : C 83,38 H 11,33
Tr. : 83,14 11,22

IR ($CHCl_3$) : 3 615.

RMN ($CDCl_3$) :

3 H à 1,58;

3 H à 1,70;

1 H à 3,63 (triplet; $J = 8$ Hz).

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) androstanone-17 19c.

On oxyde l'alcool **19b** (1,15 g) par la méthode de JONES (38) et obtient un produit brut (1,15 g) qui est recristallisé deux fois dans le mélange Et_2O — MeOH (725 mg).

$F = 120-122^\circ C$; $[\alpha]_D = +85^\circ$; ($c = 0,17$).

Analyse $C_{21}H_{32}O$: Calc. % : C 83,94 H 10,73
Tr. : 83,68 10,69.

IR: 1 745-1 405.

UV (cyclohexane) : $\lambda_{max} = 296,5$; ($\epsilon = 43$).

RMN :

3 H à 1,56;

3 H à 1,68.

DC ($c = 0,094$) : 0 (330); + 3,46 (302) maximum ($\Gamma = 37$); + 3,31 (296); 0 (260) fin de courbe.

Hydroxy-3 (hydroxy-2' propyl-2')-3 A-nor (5 α) androstanones-17 20a et 21a.

A une solution de **19c** (750 mg) dans de l'éther anhydre (30 ml), on ajoute successivement de la pyridine sèche (3 ml) puis une solution de tétraoxyde d'osmium (750 mg) dans de l'éther anhydre (30 ml).

Le mélange réactionnel est abandonné 4 jours à température ordinaire, à l'abri de la lumière et de l'humidité. L'ester osmique

est alors décomposé par un courant de H_2S . Après extraction de la manière habituelle par l'éther, le produit brut de réaction (750 mg) est chromatographié sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (65/35) élue :

a) l'*hydroxy-3 β* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 α A-nor androstanone-17 **21a** (200 mg), qui est recristallisée deux fois dans l'éthanol aqueux. $F = 188,5-190^\circ C$; $[\alpha]_D = +65^\circ$; ($c = 0,29$).

Analyse $C_{21}H_{34}O_3$: Calc. % : C 75,40 H 10,25
Tr. : 75,60 10,13.

IR (CHCl₃) : 1 735-1 400.

IR (CCl₄) : 3 610-3 571.

UV (MeOH) : $\lambda_{max} = 291,5$ ($\epsilon = 48$).

RMN (CDCl₃) : 6 H à 1,25.

DC ($c = 0,10$) : 0 (340); + 3,28 (302) maximum ($I' = 37$); + 3,04 (296); + 0,3 (260) fin de courbe.

Le mélange éther de pétrole-éther (40/60) élue :

b) l'*hydroxy-3 α* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor (**5 α**) androstanone-17 **20a** (450 mg), qui est recristallisée du mélange éther-éthanol, puis de l'éther pur. $F = 136-139^\circ C$, $[\alpha]_D = +84^\circ$ ($c = 0,15$).

Analyse $C_{21}H_{34}O_3$: Calc. % : C 75,40 H 10,25
Tr. : 75,52 10,42.

IR : 3 617-3 571, 1 743-1 403.

UV (MeOH) : $\lambda_{max} = 291$ ($\epsilon = 55$).

RMN (CDCl₃) : 6 H à 1,30.

DC ($c = 0,085$) : 0 (340); + 3,27 (302) maximum, ($I' = 38$); 3,09 (296); 0 (260) fin de courbe.

Hydroxy-3 α (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor D-homo (**5 α**) androstanones-17a et -17 **23** et **24**.

A une solution de **20a** (600 mg) dans l'éthanol (18 ml), maintenue à $0^\circ C$, on ajoute KCN (3,5 g), puis, goutte à goutte, sous agitation magnétique, de l'acide acétique (3,8 ml). On maintient le mélange pendant 4 h entre 0 et $+5^\circ C$, puis on isole de la manière habituelle. Le produit brut de réaction (610 mg) présente encore en IR une bande à $1\,735\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à une proportion de **20a** dans le mélange de cyanhydrines **20c** de 10 à 15 %. Une solution de ce produit brut (500 mg) dans l'acide acétique glacial (8 ml) est hydrogénée à pression et température ordinaires, en présence de platine d'Adams (200 mg) préalablement réduit. Après 4 h, la solution est diluée par de l'eau (40 ml) puis filtrée sur célite. A la liqueur limpide obtenue, refroidie à $-5^\circ C$, on ajoute, goutte à goutte, une solution froide de nitrite de sodium (200 mg) dans de l'eau (2 ml). Le mélange est maintenu 3 h à 0° , puis une nuit à température ordinaire. L'extraction de la fraction neutre par de l'éther fournit un produit brut (320 mg), qui est chromatographié sur gel de silice (30 g). L'éther de pétrole pur et le mélange éther de pétrole-éther (4/6) éluent des produits peu polaires qui n'ont pas été étudiés plus avant.

Le mélange éther de pétrole-éther (2/8) élue l'*hydroxy-3 α* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor D-homo (**5 α**) androstanone-17a **23a** (150 mg), recristallisée dans le mélange éthanol-eau (8/2).

$F = 201,5-204,5^\circ C$; $[\alpha]_D = -51^\circ$; ($c = 0,88$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_3$: Calc. % : C 75,81 H 10,41
Tr. : 75,75 10,68.

IR (CHCl₃) : 1 700.

IR (CCl₄) : 3 610-3 571.

UV (MeOH) : $\lambda_{max} = 286$ ($\epsilon = 69$).

RMN (CCl₃) : 6 H à 1,28.

DC ($c = 0,198$) : sans minimum; courbe négative.

L'éther pur élue un mélange de 2 produits dont le plus polaire est l'*hydroxy-3 α* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor D-homo (**5 α**) androstanone-17 **24**. Elle est purifiée sur CCM de silice, par 3 éluations successives au mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (6/4). On en isole ainsi 15 mg.

IR (CHCl₃) : 3 620, 3 570 et 1 710.

A-nor D-homo (**5 β**) androstane-dione-3,17 **9**.

A une solution du diol précédent **24** (15 mg) dans l'éthanol (1 ml), on ajoute une solution de l'acide métaperiodique (35 mg) dans un mélange éthanol-eau (1/1), (2 ml).

La solution agitée 2 h à température ordinaire est extraite de la manière habituelle (12 mg). Le produit brut d'extraction est constitué de deux produits; le plus polaire des deux se transforme

en dione **9** après un traitement de 12 h par une goutte d'acide trifluoroacétique dans du chlorure de méthylène (2 ml).

9 est recristallisé dans le mélange méthanol-eau (9/1), sublimé puis recristallisé dans l'éther, et est caractérisé par son point de fusion, $F = 142,5-145^\circ C$, son point de fusion de mélange, $F = 141-145^\circ C$, son spectre IR (CHCl₃) : (1 735-1 708-1 405) et son DC ($c = 0,046$) : 0 (350); 1,06 (317); 1,51 (306) maximum ($I' = 30$); + 1,34 (296) fin de courbe.

Hydroxy-3 β (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 α A-nor D-homo (**5 α**) androstanones-17a et -17 **25** et **26**.

La même suite de réactions est effectuée sur **21a** (180 mg). On isole successivement :

l'*hydroxy-3 β* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 α A-nor D-homo (**5 α**) androstanone-17a **25** (58 mg), qui est recristallisée dans le mélange chlorure de méthylène-éthanol.

$F = 195-197^\circ C$; $[\alpha]_D = -45^\circ$; ($c = 0,19$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_3$: Calc. % : C 75,81 H 10,41
Tr. : 76,01 10,43.

IR (CHCl₃) : 1 697.

IR (CCl₄) : 3 636 et 3 590.

UV (MeOH) : $\lambda_{max} = 287$ ($\epsilon = 94$).

DC ($c = 0,178$) : courbe négative; sans minimum.

RMN (CDCl₃) : 6 H à 1,23.

Puis l'*hydroxy-3 β* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 α A-nor D-homo (**5 α**) androstanone-17 **26** (8 mg) qui est directement oxydée en dione **9**.

Hydroxy-3 α (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor D-homo (**5 α**) androstane **23b**.

A une solution de la cétone **23a** (125 mg) dans un mélange de glycol (2,5 ml) et de diéthylène-glycol (2 ml), on ajoute l'hydrate d'hydrazine (0,55 ml) et de la potasse broyée (150 mg). On chauffe 2 h à $125^\circ C$, puis on porte à 180° , 6 h, puis à 210° , 2 h. Après extraction, on isole, en purifiant par CCM (cyclohexane-AcOEt 7-3), l'*hydroxy-3 α* (*hydroxy-2' propyl-2'*)-3 β A-nor D-homo (**5 α**) androstane **23b**. Le diol **23b** (69 mg) est recristallisé dans l'acétone.

La fragilité du produit n'a pas permis d'obtenir une analyse satisfaisante (déshydratation ?).

$F = 82-85^\circ C$; $[\alpha]_D = -34,7^\circ$ ($c = 0,39$).

IR : 3 577 et 3 629.

RMN (CDCl₃) : 6 H à 1,31; 6 H à 0,78.

A-nor D-homo (**5 β**) androstanone-3 **11**.

A une solution de **23b** (23 mg) dans l'éthanol (1 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (30 mg) dans le mélange eau-éthanol (1/1) (2 ml). Après 3 h 1/2 on isole de la manière habituelle. On dissout le produit brut dans CH₂Cl₂ (1,5 ml) et on ajoute une goutte d'acide trifluoroacétique. Après 20 h, on isole de la façon habituelle et chromatographie; la solution est versée sur gel de silice (10 g).

L'A-nor D-homo (**5 β**) androstanone-3 **11** (16 mg) est élue par le mélange éther de pétrole-éther (9/1) et est recristallisée dans le méthanol et est identifiée par son point de fusion, $F = 143-146^\circ C$, son point de fusion de mélange, $F = 146^\circ C$, son spectre IR, et son spectre de RMN.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (2) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1649.
- (3) C. S. BARNES et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1962.
- (4) M. GUT et M. USKOKOVIC, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 673.
- (5) J. C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, *Chem. Comm.*, 1967, p. 25.
- (6) R. F. ZURCHER, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 2054.
- (7) N. L. ALLINGER et S. GREENBERG, *J. org. chem.*, 1960, **25**, 1399.
- (8) J. F. BIELLMANN, D. FRANCETIC et G. OURISSON, *Tetrahedron Letters*, 1960, **18**, 4.
- (9) P. WITZ, *Thèse*, Strasbourg, 1964.
- (10) P. CRABBÉ, *Applications de la dispersion rotatoire et du dichroïsme circulaire en chimie organique*, Gauthier-Villars, Paris, 1968, p. 252 et 69.

- (11) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 3195.
(12) J. LEVISALLES et M. RUDLER-CHAUVIN, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3947.
(13) P. FRANÇOIS et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 318.
(14) J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 331.
(15) T. RULL et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1573.
(16) J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1287.
(17) J. JACQUES, M. MINSEN et D. VARECH, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 77.
(18) I. TKATCHENKO, résultats non publiés.
(19) M. V. GOLDBERG et E. WYLDER, *Helv. chim. Acta*, 1943, **26**, 1142.
(20) H. J. RINGOLD, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 961.
(21) S. HARA, N. MATSUMOTO et M. KAKEUCHI, *Chem. and Ind.*, 1962, p. 2086.
(22) J. D. ROBERTS et M. C. CASERIO, *Chimie Organique Moderne*, Ediscience, Paris, 1968, p. 70.
(23) E. L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc Graw-Hill, New York, 1962, p. 236.
(24) M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 1547.
(25) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *J. chem. Soc.*, C, 1968, p. 635.
(26) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 149.
(27) J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET, *Chem. Comm.*, 1968, p. 256.
(28) J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 189.
(29) J. BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET, *Tetrahedron Letters*, 1969, p. 2401.
(30) M. FETIZON et P. FOY, *Chem. Comm.*, 1967, p. 1005.
(31) F. FRAPPIER, Q. K. HUU, F. X. JARREAU, J. HANNART, R. GOUTAREL et M. M. JANOT, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, **264 C**, 1707.
(32) M. M. JANOT, C. MONNERET, Q. K. HUU et R. GOUTAREL, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, **265 C**, 1468.
(33) J. G. LL. JONES et B. A. MARPLES, *Chem. Comm.*, 1969, p. 689.
(34) F. A. COTTON et G. WILKINSON, *Advanced Inorganic Chemistry*, 2^e Ed., Interscience, New York, 1966, p. 383.
(35) G. OURISSON, *Proc. chem. Soc.*, 1964, p. 274.
(36) R. M. COATES, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 4143.
(37) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.
(38) K. BOWDEN, I. M. HEILBRONN, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.
(39) W. J. ADAMS, D. K. PATEL, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB et B. STURGEON, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 4490.
(40) H. J. RINGOLD et G. ROSENKRANTZ, *J. org. chem.*, 1957, **22**, 602.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1970;
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S

N° 42. — Stéréochimie.

XXXVIII (*). — Stéroïdes fluorés-VII (**).

Réarrangement spinal du cholestérol,

par Pierre BOURGUIGNON, Jean-Claude JACQUESY, Rose JACQUESY,
Jacques LEVISALLES et Jean WAGNON (***).

(Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy (****),

et Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences,

1, rue Victor-Cousin, Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 27.7.70.)

On montre par spectroscopie et dégradation chimique que les structures des produits résultant du réarrangement spinal du cholestérol répondent aux formules 8A, 8E, 9a et 10a.

On a prouvé par synthèse la structure des composés 8^a et 10^b, qui proviennent de la dégradation de la chaîne latérale des produits 8A et 8E. La formation des composés 8, 9 et 10 est discutée en faisant appel aux transformations de paires d'ions.

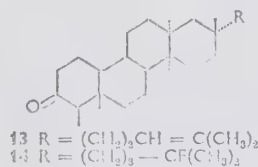
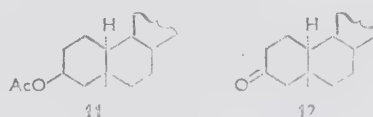
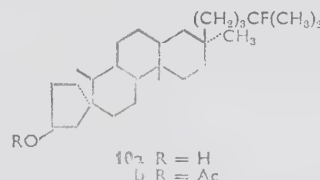
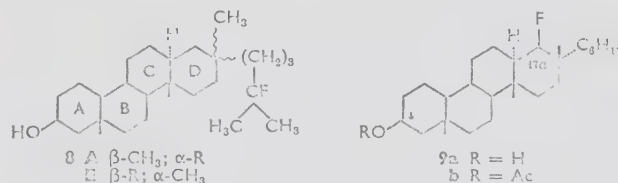
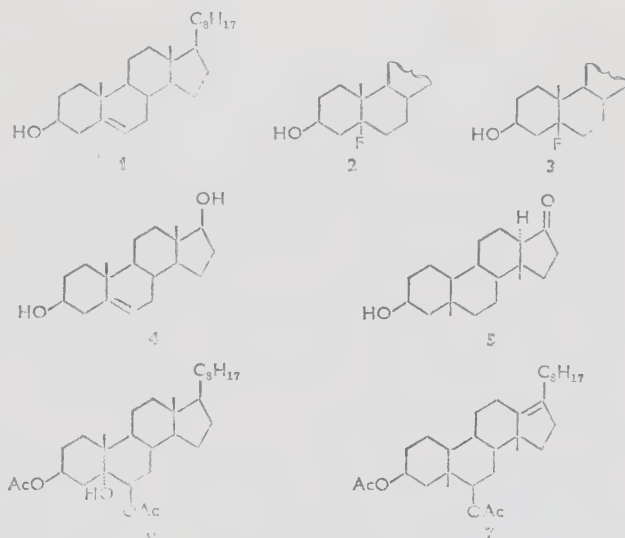
L'addition de HF sur la double liaison du cholestérol, 1 (à -40°C dans CH_2Cl_2) pour donner les fluorhydrines 2 et 3 (3, 4, s'accompagne de réactions de transposition comme en témoigne la proportion notable (30 %) de composés autres que 1, 2 et 3 dans le produit brut de la réaction (5). Il est possible de reconnaître la nature de ces transpositions en examinant la transformation du diol 4 en cétole 5 (2) qui se fait dans les mêmes conditions que pour le cholestérol 1, ainsi que la transformation du diacétate de triol 6 en diacétate 7 (qui se fait dans l'anhydride acétique en présence de BF_3 (6, 7)). Ces transformations ne rendent cependant pas compte de la nature exacte des transpositions subies par le cholestérol sous l'influence de HF , et le présent mémoire a pour objet d'indiquer la structure, et éventuellement l'origine, des produits de transposition qui ont pu être isolés (****).

Ces produits, qui sont au nombre de quatre, sont isomères et répondent à la formule $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$. Pour simplifier l'exposé, on peut indiquer d'emblée qu'ils répondent aux formules 8A, 8E, 9a et 10a.

Structures de 8A et de 8E.

Les caractéristiques spectroscopiques présentées dans le tableau I mettent clairement en évidence la nature *trans* de la jonction des cycles A et B [la démonstration a été faite *in extenso* dans le cas du cétole 5 et de ses dérivés (2)]. Les spectres de RMN montrent que tous les groupements méthyles sont portés par des atomes de carbone quaternaires. On observe notamment la présence du groupement $-\text{CH}_2-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ en RMN du proton comme en RMN du fluor. Les déplacements chimiques du fluor et des protons des groupes méthyles ont les valeurs attendues. La multiplicité des signaux correspondants est également satisfaisante. Les valeurs ont été par ailleurs vérifiées sur le produit d'addition 16 de HF sur la stionone 11 (9), qui présente exactement les mêmes caractéristiques (cf. tableau I) (****).

Le poids moléculaire de l'acétate 12E est en accord avec la structure proposée. Comme c'est généralement le cas



stéréochimie XXXVII; référence (1).

Stéroïdes fluorés VI; référence (2).

**** La référence correspond à une partie de la thèse de doctorat de J. Jacquesy (Nancy, 1968, n° 69-380, CNRS n° AO 3436).

***** Les recherches associées au CNRS.

Le poids moléculaire des composés a déjà été publiée sous forme de note préliminaire (3).

Les auteurs ont le plaisir de remercier J. Levisalles et J. Wagon, qui leur a fourni un généreux soutien financier.

TABLEAU I

Caractéristiques spectroscopiques des alcools, cétones et acétates provenant de la transposition (*).

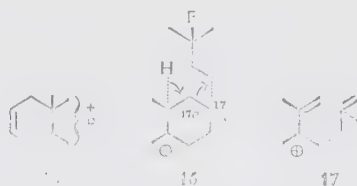
Fonction	Formule	RMN du proton			RMN de ^{19}F	DC λ_{max} ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$)
		Proton en C-3	Méthyle en C-5	Méthyles C-26 et C-27		
Alcools	9A	m à 4,10 ($I' = 9$)	s à 1,02	d à 1,28 ($J = 19,5$)	n à 129 ($J = 21,7$)	
	9B	m à 3,98 ($I' = 9$)	s à 1,03	d à 1,33 (**)	n à 129 ($J = 21,0$)	
	9a	m à 3,95 ($I' = 9$)	s à 1,03	d à 0,88 ($J = 5,0$)		
	10a	m à 4,12 ($I' = 20$)		d à 1,28 ($J = 20,5$)	n à 129 ($J = 21,0$)	
	11A	m à 4,95 ($I' = 3$)	s à 0,92	d à 1,28 ($J = 20,5$)		
Acétates	11E	m à 4,90	s à 0,93	d à 1,33 (**)		
	9b	m à 4,78 ($I' = 9$)	s à 0,92	d à 0,87 ($J = 5,7$)		
	10b	m à 5,00 ($I' = 10$)		d à 1,28 ($J = 20,5$)		
Cétones	12A		s à 0,75	d à 1,27 ($J = 19,5$)		294 (— 1,71)
	12E		s à 0,76	d à 1,33 (***) ($J = 21$)		294 (— 1,74)
	13			d à 1,28 ($J = 20,5$)		297 (+ 1,47) 307 (+ 1,40)
	14			d à 1,34 (**) ($J = 21,5$)	n à 129 ($J = 21,0$)	295 (— 2,56)

(*) Solvants: DC: dioxanne; RMN: CCl_4 (sauf mention contraire). Déplacements chimiques en millièmes à partir du TMS (proton) et de CFCl_3 (fluor) s = singulet; d = doublet; n = nonuplet; m = multiplet; J et I' (largeur à mi-hauteur) en Hz.

(**) Dans CHCl_3 .

avec les acétates (10a), le pic moléculaire ($m/e = 448$) n'est pas visible. À la revanche, les pics correspondant à la perte de HF (448-20), de CH_3COOH (448-60) et de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} + \text{C}_6\text{H}_6$ (448-60-54; rétro-Diels-Alder (10b) ou Pion radical 15) sont bien visibles. Le pic de base des spectres de 11E correspond à la perte de la chaîne latérale ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F} = 103$) par Pion radical 15. Enfin, on observe un pic intense à $m/e = 61$ qui peut correspondre à $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ (10c) ou à $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}_2^+$ (10d).

Le spectre de masse de l'acétate 11A est plus remarquable. Outre les fragmentations indiquées pour 11E, on trouve, pour 11A, le pic de base à $m/e = 343$ (pic inexistant dans le spectre de 11E). Ce pic est accompagné d'un pic à $m/e = 283$ (343-60) qui correspond à une perte supplémentaire d'acide acétique.



Le pic à m/e pourrait être interprété comme résultant de la perte d'un groupe méthyle par Pion radical 15, ce qui donnerait Pion 16 ($m/e = 433$). Cet ion 16 se dégrade en $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}$ de la façon indiquée, en conduisant à l'élimination de cette élimination étant le cation simple en cation allylique

Une telle fragmentation ne peut se concevoir qu'aux trois conditions suivantes:

- le cycle D est hexagonal;
- le groupe méthyle et la chaîne latérale sont fixés en C-17 et non en C-17a;
- la chaîne latérale et l'hydrogène en C-13 sont *cis* et axiaux.

Compte tenu des résultats de la transformation $4 \rightarrow 5$, la structure 2A est presque certaine et la structure 2E peut être considérée comme probable. Cependant, afin de confirmer la nature de la chaîne latérale et d'obtenir un dérivé pouvant être identifié par synthèse, on a dégradé la chaîne latérale des acétates 11A et 11E.

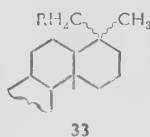
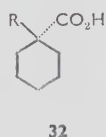
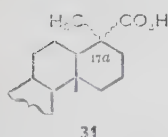
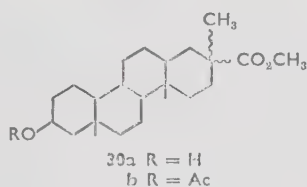
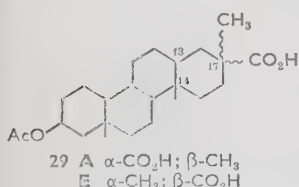
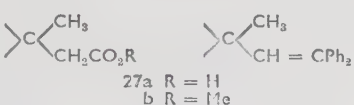
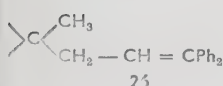
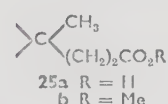
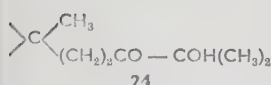
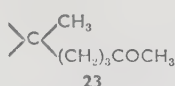
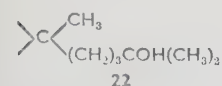
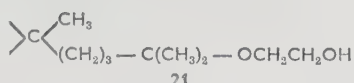
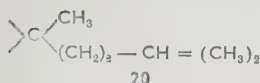
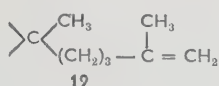
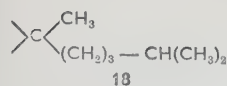
Traité dans la potasse, l'acétate 11E donne cinq produits identifiables. L'un d'entre eux est le fluorhydrine 2a (vide infra); un deuxième est l'alcool saturé 16 (*).

On obtient également les deux oléfines possibles 20E et 20F et le produit de substitution 20G (**).

Après acétylation, l'oxydation par le périodate de sodium en présence de perchlorate de potassium (31) du mélange

(*) La présence de 16 peut être due à la réduction du carbocation dérivant de la solvolysse du fluor dans 11E par le glycolate alcool. Une autre possibilité, suggérée par MM. GOURAUEL et JARREAU, serait que 16 soit formé lors de la transposition du cholestérol comme 2, et que, comme 2, il ne soit isolable qu'à l'étape de 11E à l'isolement. Les auteurs tiennent à remercier MM. GOURAUEL et JARREAU de leur avis communiqué lors de leur passage dans ce sens.

(**) On n'a pas pu mettre en évidence le produit 20G, résultant de la substitution du fluor par OH.



des oléfines 19 E et 20 E conduit à un mélange de la cétone 23 E, du cétole 24 E et de l'acide 25 E. Le cétole 24 E peut être facilement oxydé en acide 25 E. Deux dégradations successives de Barbier-Wieland



conduisent à l'acide 29 E et à ses esters 30 Ea et 30 Eb.

La même série de réactions, effectuées avec 11 A, permet d'obtenir l'acide 29 A et ses esters 30 Aa et 30 Ab.

La nature axiale ou équatoriale des groupes CO₂R dans 29 et 30 résulte des spectres IR des esters 30: les esters 29 A présentent en effet des bandes à 1190 et 1460 cm⁻¹ caractéristiques, selon Bony et Fetizon (12), d'un groupe CO₂CH₃ axial. Ces bandes sont absentes dans les esters 30 E.

Deux types de structures 29 et 31 sont mécaniquement imaginables pour les acides, et on peut tenter une distinction entre ces structures en mesurant les constantes de dissociation de ces acides. SIMON (13) a en effet montré que dans le méthyl-cellosolve le pK d'un acide cyclohexane-carboxylique tel que 32, noté pKMCS, peut être relié aux particularités structurales par la relation

$$\text{pKMCS} = 7,44 + 0,25a + 0,22b,$$

a étant le nombre d'interactions 1-3 diaxiales du groupe —CO₂H, et b le nombre d'interactions géminées (b = 0 si R = H; b = 1 si R ≠ H). On trouvera dans le tableau II les pKMCS ainsi calculés pour les acides axiaux et équatoriaux, ainsi que les pK mesurés sur les acides résultant de la dégradation de 2A et de 2E (*). On notera que les données ne permettent pas de déterminer la configuration

du carbone en position 13: quelle que soit cette configuration, les deux acides équatoriaux de même constitution ont même pK calculé, et les deux acides axiaux de même constitution ont même pK calculé.

Dans les deux cas, il ne semble y avoir aucune ambiguïté: l'acide axial serait 29 A, l'acide équatorial 31 E (à la stéréochimie en C-13 près). La réalité est toutefois plus complexe.

TABLEAU II

pKMCS calculés et trouvés pour les acides 29 et 31.

	Acide 29 calculé	Acide 31 calculé	Trouvé
Série A	8,11	8,41	7,98
Série E	7,66	7,91	8,07

Si on examine les esters 27 Aa et 27 Ea, on constate qu'ils présentent en RMN un signal unique pour les protons du groupement CH₂—CO₂CH₃, alors que l'ester analogue dérivé de la shionone fournit pour ces protons un système AB (9). Dans le cas de l'ester de dégradation axial, ceci s'interprète bien, en admettant une rotation rapide de la chaîne latérale, à l'échelle de temps de la RMN, qui rend les deux protons équivalents, et, dans le cas du dérivé de la shionone, une rotation lente de la chaîne latérale (à cause du groupe méthyle additionnel *cis* en C-13). En revanche, tous les exemples connus (14-16) correspondant à la structure 33 (R ≠ H), que CH₂R soit axial ou équatorial, donnent en RMN un système AB pour le groupement CH₂ (rotation lente). On doit donc rejeter pour l'ester équatorial, précurseur de 29 A, une structure telle que 27 (R = CO₂CH₃ *eq.*) et préférer la structure 27 A.

Enfin, si l'on examine la différence des rotations moléculaires des acides 29 A et 29 E (M_A—M_E = —21°), on trouve une valeur identique à celle de la différence des rotations moléculaires (17) des carboxy 3α (axial) et carboxy 3β (équatorial) (5α) cholestanes (M_A—M_E = —21°). Une telle identité est difficilement conciliable avec des constitutions différentes (29 A et 31 E). L'anomalie de 29 E, en ce qui concerne les pK, peut être due à l'effet réflexe (18) du méthyle axial en C-17, qui rapproche le carboxyle équatorial du méthyle axial en C-14. Cet effet réflexe, qui élèverait le pK de l'acide, pourrait expliquer au moins partiellement cet écart à la relation de SIMON (13).

Afin de prouver définitivement la structure des esters 30 Ab et 30 Eb, on en a fait la synthèse.

Synthèse de 30 Ab.

Le mélange des deux alcools épimères 24, déjà décrits, (19) est traité par l'acide formique dans l'acide sulfurique concentré (20). On obtient un mélange de trois acides que l'on sépare par chromatographie. La structure de l'un de ces trois acides, 35a, découle des observations suivantes:

a) L'ester 35b présente en RMN un groupe méthyle secondaire à 1,0 millionième;

b) le pKMCS mesuré (*) est de 8,52, ce qui est en meilleur accord avec une structure à jonction de cycle *trans* (pK calculé: 8,66) qu'avec une jonction de cycle *cis* (pK calculé 8,16) (13);

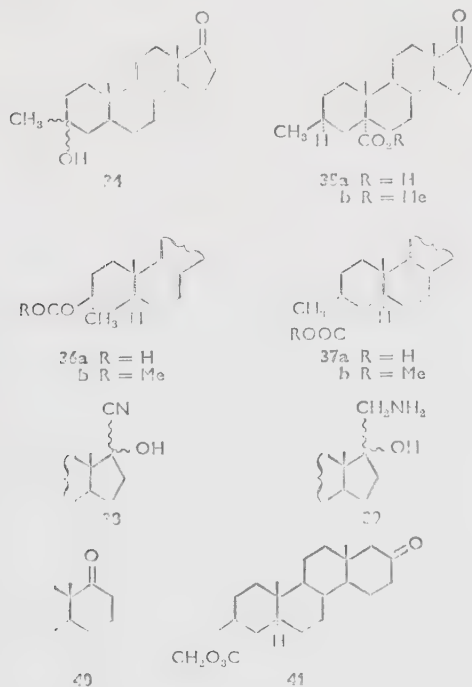
c) L'ester 35b présente en IR des bandes à 1454 et 1490 cm⁻¹ caractéristiques d'un groupe CO₂CH₃ axial (12).

(*) Aimablement déterminé par le Professeur W. SIMON.

(*) Les auteurs tiennent ici à exprimer leurs très vifs remerciements au Professeur W. SIMON, qui a aimablement déterminé ces pK.

d) L'ester **35b** présente en RMN 1,17 millionièmes un signal pour le groupe méthyle fixé en C-10, qui est mieux compatible avec une position antipériplanaire, qu'avec une position synclinale, des groupes CO_2CH_3 et CH_3 (cf. réf. 24);

e) Le signal à 1 millionième mentionné en a) est à champ trop bas pour qu'on puisse imaginer une configuration relative *cis* 1-3 diaxiale pour les groupes CO_2CH_3 et $\text{CH}_3 - \text{CH}$.



Les deux autres acides **36a** et **37a** ont des pKMCS mesurés de 8,15 et 8,02 en bon accord avec des fonctions acides axiales en C-3 (13) (cf. tableau II: acide **29A**). Ce caractère axial est corroboré par les spectres IR des esters **36b** et **37b** qui présentent les bandes caractéristiques (12) des esters axiaux (cf. partie expérimentale). Enfin, les spectres de RMN de ces esters renferment trois signaux correspondant à des groupes méthyles, entre 0,8 et 1,15 millionièmes. En revanche il n'a pas été possible de distinguer les configurations en C-3 et C-5, et les attributions de configurations indiquées reposent uniquement sur la corrélation entre les acides **29a** et **29A** (*vide infra*).

Le cétone ester **37b** est homologué par la séquence classique: **37b** $\rightarrow$ **38** $\rightarrow$ **39** $\rightarrow$ **40** + **41** (cf. 2). La cétone **41**, réduite par NaBH_4 , fournit un produit **20Aa** dont l'acétylation donne un échantillon identique en tous points à un échantillon de **20Ab** (*).

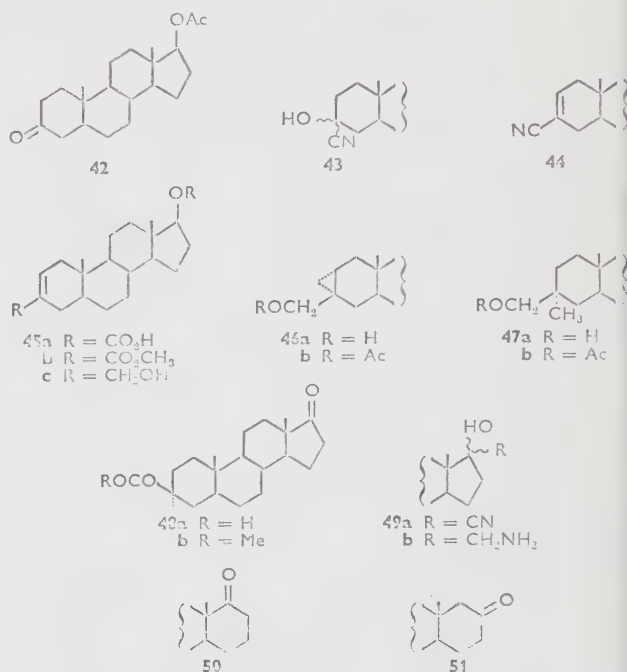
La réaction de Koch et HAAf (20) utilisée pour l'introduction du groupe carbonyle est donc peu spécifique, mais fournit uniquement, dans le cas présent, des acides axiaux (le problème des configurations des acides **29a** et **29A** sera évoqué à nouveau plus bas).

Synthèse de **29Eb**.

Puisque la réaction de Koch et HAAf ne permet pas la synthèse d'acides équatoriaux, la synthèse de l'ester **20Eb**

(*) On a fait observer antérieurement (2) que par rotation de 180° de la formule de **41** dans le plan de la feuille, on retombe sur la formule de la cétone correspondant à **20Aa**.

a été effectuée en mettant à profit l'ouverture des cyclopropanes par hydrogénolyse catalytique, dont on sait qu'elle fournit des produits renfermant des atomes de carbones quaternaires (22-24).



L'acétate d'androstanolone **42** (25), traité par HCN , fournit le mélange des cyanhydrines **43**, dont la déshydratation fournit le nitrile conjugué **44**. L'hydrolyse du nitrile **43** donne l'acide **45a**, dont l'ester **45b** est réduit par LiAlH_4 en diol **45c**. Traité par le couple zinc-cuivre et l'iodure de méthylène (26), le diol **45c** est transformé en diol **46a**, dont le diacétate **46b** est soumis à l'hydrogénolyse (27). On obtient ainsi le diacétate **47b**, dont la saponification donne le diol **47a**, oxydé en cétone **48a**. L'homologation classique (2) du cycle cétonique de l'ester correspondant (**48b** $\rightarrow$ **49a** $\rightarrow$ **49b** $\rightarrow$ **50** + **51**) fournit en petites quantités la cétone **51** (voir la note relative à la cétone **41**) dont la réduction fournit l'hydroxyester **20Ea**, acétylable en diester **20Eb**, identique en tous points au produit de dégradation **8E**.

L'obtention d'un ester équatorial correspond à une attaque du complexe de Simmons-Smith (26) par la face α de Poléfine **45c**, ce qui est attendu d'après l'orientation générale des additions sur les doubles liaisons Δ^2 des stéroïdes usuels (28); [on n'attend en revanche aucun effet directionnel (29) du groupe CH_2OH qui est dans le plan de la double liaison]. On notera que la séquence réactionnelle ci-dessus ne touche pas à la stéréochimie du carbone angulaire C-5, ce qui correspond à une jonction *trans* des cycles C et D dans **29E** (C-5 de **42** est le même que C-13 de **29E**). Comme **29A** et **29E** dérivent d'un intermédiaire commun **57** $\approx$ **58** (*vide infra*), il semblerait logique de leur attribuer la même stéréochimie en C-13 (fonction de cycle *trans*), ce qu'il n'avait pas été possible de faire par synthèse pour **29A**.

Structure de **9a**.

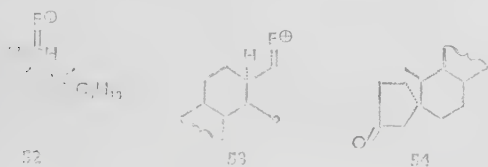
L'alcool **9a** et son acétate **9b** présentent l'un et l'autre les caractéristiques d'un alcool (ester) axial en RMN et IR (cf. tableau I et partie expérimentale). On peut en outre noter la présence d'une chaîne latérale de stéroïde normal (tableau I) et celle d'un fluor secondaire équatorial.

le proton fixé au même atome de carbone se présente comme un doublet de doublet à 3,95 millionièmes ($J_1 = 50$ Hz, $J_2 = 10$ Hz). Les deux seules positions compatibles avec un tel groupement



ont les positions 4 et 17a. Le spectre de masse de l'acétate 14a exclut la position 4, car on y observe les pics à $m/e = 428$ ($\text{M} - \text{H}$), 388 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) et 334 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{F} - \text{C}_6\text{H}_5$; tétrao Diels-Alder); ce dernier doit être à 346 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{F}$) si la position est 4. Les pics observés à m/e 303, 283 et 263 correspondent à la perte de la chaîne latérale C_6H_{13} à la position 17a ($\text{M} - \text{H}$), et ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_5$). L'un des pics infimes observés à $m/e = 203$

($\text{M} - \text{CH}_3 - \text{C}(\text{CH}_3) - \text{C}_6\text{H}_{13}$) est expliquée par la capture de la liaison C—C adjacente à la liaison C—F (stabilisation de la charge positive par résonance (10a), pour donner l'ion radical 52, 53 ou en donnant l'ion radical 53 et le méthyl-2 fluoré, le pic à $m/e = 208$ corrobore donc l'attribution posée au fluor en C-17a.



Structure de 10a.

La structure de l'alcool 10a résulte de ses propriétés spectroscopiques et de celles de son acétate 10b et de la cétone correspondants 55.

L'alcool, l'acétate et la cétone présentent en RMN du proton et en RMN du fluor, les caractéristiques du groupement $-\text{CH}_2 - \text{CF}(\text{CH}_3)_2$ (cf. tableau I). La cétone 54 présente en IR une bande à 1745 cm^{-1} caractéristique d'une cyclopentanone. La présence d'un cycle cyclopentanique est confirmé par le spectre de masse de l'acétate 10b qui montre des pics à $m/e = 428$ ($\text{M} - \text{H}$) et 388 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), mais aucun pic à $m/e = 334$ ($\text{M} - \text{CH}_3 - \text{CO}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_5$) qui témoignerait d'un cycle tétraoénique (tétrao Diels-Alder) (10b). Enfin, la présence

d'un pic à $m/e = 285$ ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{F}$) et l'absence d'un pic à 283 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}$) (vide supra) sont en accord avec une chaîne latérale équatoriale.

Discussion des résultats.

Après avoir établi les structures des produits de réarrangement, il est possible de discuter leur formation. On avait montré, dans le cas de l'androstane diol 4 (2), que le fluoro-5 α androstane diol-23,17 β (analogue à 2) était également capable de fournir le produit de transposition 3. On a vérifié dans le cas présent que les deux produits d'addition de 1H, 2 et 3, soumis aux conditions de la réaction de transposition du cholestérol fournissent leur épimère 3 ou 2, le cholestérol 1 et les produits de transposition 8A, 8B, 9A, 9B, 10A (cf. tableau III).

Le tableau III indique clairement que les deux fluorocholestanoles se réarrangent et que le plus stable des deux fluoroalcools est 2. Le tableau indique également que le fluoroalcool 3 disparaît rapidement pour donner son épimère 2 ou les produits de réarrangement 8A, 8B et 9A, mais ne donne guère de dérivé spirannique 10a (on ne peut pas ici fournir de résultats quantitatifs). Ces résultats peuvent s'interpréter aisément, comme dans le cas de l'androstènediol 4 par l'existence des paires d'ions énimères 55 et 56. La nature exacte du solvant n'est pas bien définie, car, en général, il y a deux phases, l'une constituée de CH_2Cl_2 saturé de HF, l'autre de HF saturé de CH_2Cl_2 . On peut néanmoins penser que l'une et l'autre phases ont des constantes diélectriques intermédiaires entre CH_2Cl_2 (12,44 à -40°C) (30) et HF (22,4 à -42°C) (31), qui devraient permettre l'existence de

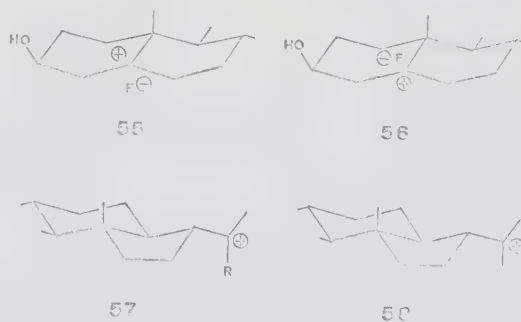


TABLEAU III

Réarrangements des fluorocholestanoles dans HF anhydre.

Substrat	Pourcentages en produits après 4 h de réaction				
	Cholestérol 1	Produits homoandrostaniques 8A, 8B et 9a	Produits spiranniques 10a	Fluorocholestanol	
				2	3
3	traces (*)	40 %	traces (*)	40 %	traces (*)
2	traces (*)	10 %	traces (*)	70-80 %	10 %

(*) traces non quantifiables en GCM.

paires d'ions. Ces paires d'ions peuvent se former à partir du cholestérol **1** [vraisemblablement par protonation sur la face α (**5**)]. Elles peuvent aussi se former spécifiquement, **55** à partir de **2**, **56** à partir de **3**.

Elles doivent en outre être interconvertibles, mais il semble que ce ne soit pas, ou que très peu, par déprotonation-protonation (passage par le cholestérol **1**), comme l'a montré une expérience antérieure avec l'acétate de cholestéryle deutérié en C-6 (**5**), et en raison d'expériences menées dans une série analogue au moyen de DF (**32**). L'interconversion des deux paires d'ions dans HF se comprend d'ailleurs facilement.

L'intervention d'un carbocation libre paraît en revanche exclue, car elle devrait conduire aux mêmes proportions de produits à partir de substrats différents. L'examen du tableau III montre qu'il n'en est rien.

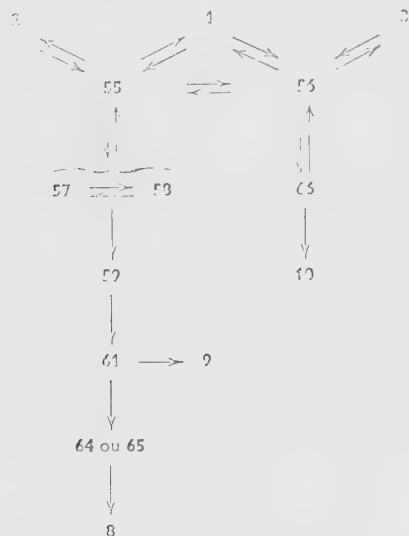


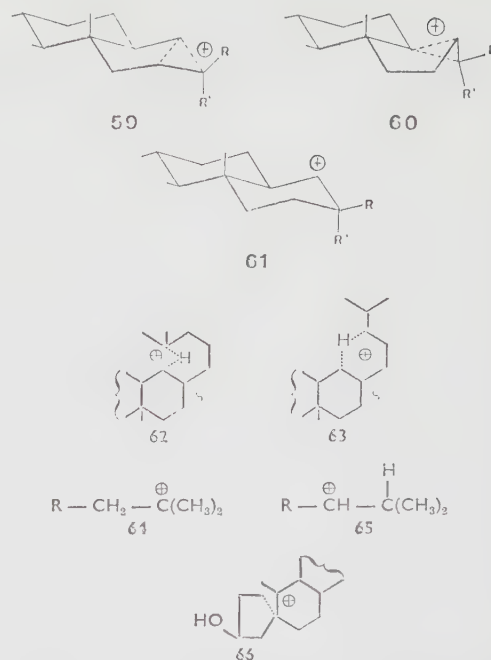
Schéma 1.

Dans ces conditions, le schéma 1 rend compte de l'ensemble des réactions : chaque paire d'ions **55** ou **56** peut subir quatre types d'évolution :

- le retour interne (internal return) vers le fluorocholestanol **2** ou **3**;
- la déprotonation vers le cholestérol **1**;
- l'épimérisation pour donner l'autre paire d'ions ; le processus d'épimérisation n'est pas absolument clair : rotation à l'intérieur de la paire d'ions ou pseudosubstitution SN_2 par le solvant ;
- la dissociation, qui déclenche la transposition de façon stéréospécifique : migration de méthyle à partir de **55**, contraction de cycle à partir de **56**.

Les expériences menées dans d'autres séries (**2**, **7**) laissent penser que **55**, par une série de migrations concertées mène à une paire d'ions ayant une durée de vie assez longue pour que les deux conformations **57** et **58** puissent s'équilibrer au moins partiellement. On notera en comparant les formules **59** et **60** que c'est l'état de transition chaise **59** qui l'emporte sur l'état de transition bateau **60**, en dépit de l'effet électronique défavorable. Les carbocations résultants **61** peuvent alors évoluer soit vers **62**, soit **64** ou **65**.

À ce point, deux états de transition sont imaginables : **62**, qui correspond à un transfert 1-6 d'hydruure, ou **63**, qui correspond à un transfert 1-5 d'hydruure. Ce dernier type est bien connu (**33**, **34**), mais paraît peu favorable thermodynamiquement, alors que le transfert 1-6, dont on connaît peu d'exemples (**35**, **36**), forme ici un cation tertiaire à partir d'un cation secondaire.



On remarquera en outre que dans un milieu polaire [HF a une constante diélectrique élevée : 124,2 à -42°C (**31**)] la chaîne latérale du cholestérol est probablement repliée contre le cycle (**37**), ce qui peut faciliter le transfert 1-6 **62**. Dans l'état actuel de la question, il n'est pas possible de trancher en faveur de l'un ou l'autre des deux mécanismes : on peut donc obtenir les ions **64** ou **65**, **65** devant naturellement évoluer spontanément vers **64** qui est plus stable.

Alors que l'on pourrait envisager un processus concerté direct de l'ion **55** à l'ion **57** $\rightleftharpoons$ **58**, il est nécessaire, dans le cas de **56**, d'admettre l'existence d'un ion intermédiaire **64**, qui peut ultérieurement se transposer. On peut d'ailleurs imaginer que **55** et **56** sont en équilibre. On notera que des analogues de **10** ont été mis en évidence dans certaines transpositions spinales de stéroïdes (**38**).

Conclusion.

La réaction du cholestérol **1** dans HF anhydre est une réaction très complexe par la nature des produits formés, mais elle s'explique très simplement par la formation initiale de deux paires d'ions **55** et **56** épimères en équilibre mutuel, dont la stéréochimie conditionne l'évolution.

Ce travail a été rendu possible grâce à l'aide financière du CNRS. Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciements à M. BIEMANN (Cambridge, Mass.), WOLFF (Strasbourg) et PHAN TAN LUU (Marseille) pour les spectres de masse, M. SIMON (Zurich), pour les déterminations de pK, MM. CANET et GRANGER (Nancy), M. F. HEMMERT et Mme LINSCHIDER et KREMPF (Strasbourg), et Mlle BERGER (Marseille), pour l'enregistrement de données spectroscopiques, M. OURISSON (Strasbourg), la Schering Corporation (Bloomfield, N.J.) pour la fourniture, et M. B. REIBEL (Nancy) pour la préparation, de certains produits.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La méthode usuelle d'isolement et la présentation des résultats spectroscopiques sont indiquées dans la référence (**39**). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse.

Alcools 8 A, 8 E et 10a.

A un mélange de chlorure de méthylène (150 ml) et de HF (100 ml) refroidi à -60°C , on ajoute lentement une solution de cholestérol **1** (20 g) dans le chlorure de méthylène (200 ml), et on agite encore pendant 1 h 1/2 à cette température. On verse ensuite lentement et en agitant le mélange dans un excès d'une solution saturée de CO_2HNa , et extrait de la manière habituelle. Le produit brut résultant de trois opérations de ce type (58 g) est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue un mélange de produits non hydroxylés (6 g) qui n'a pas été autrement caractérisé. Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue ensuite l'alcool **3** (3,5 g) puis un mélange huileux des alcools **8**, **9** et **10** (30 g).

Le mélange de pétrole-éther 75-25 élue le cholestérol **1** (2,0 g), puis l'alcool **2** (12,5 g).

Le mélange huileux des alcools **8**, **9** et **10** est dissous dans l'éthanol et fournit par concentration l'alcool **8 E** (3,0 g), $F = 156-158^{\circ}\text{C}$. Les eaux-mères après concentration, sont triturées avec le minimum de méthanol. Après repos à -10°C pendant 3 j l'alcool **8 A** (4 g) cristallise, $F = 135^{\circ}\text{C}$. On peut le recrystalliser du méthanol; on obtient ainsi un produit (3,1 g), $F = 142-144^{\circ}\text{C}$.

Si l'on rechromatographie le résidu du mélange huileux ci-dessus, on peut obtenir, parmi les fractions les plus poissées, une fraction huileuse, qu'une trituration avec l'éthanol chaud, fait cristalliser en alcool spirannique **10a**.

Série axiale 8 A.

Hydroxy-17 β (fluoro-4' méthyl-4') pentyl-3 α méthyl-3 β D-homo (5 α) androstane 8 A.

Il est purifié par saponification de son acétate.

$F_{\text{inst}} = 144^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +3,3^{\circ}$ ($c = 0,37$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{OF}$: Calc. %: C 79,76 H 11,65
Tr. : 79,25 11,54.

IR: 3 610, 1 385 et 1 375.

Acétate 11 A.

Obtenu par acétylation pyridinique de **8 A**, il est recrystallisé de l'éthanol.

$F = 79-81^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +3,8^{\circ}$ ($c = 0,29$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{F}$: Calc. %: C 77,62 H 11,01
Tr. : 77,84 11,02.

IR: 1 740, 1 380, 1 370, 1 245 et 1 232.

Cétone 12 A.

Obtenue par oxydation chromique (dans l'acide acétique) de **8 A**, elle se présente sous forme d'huile.

$[\alpha]_D = -31^{\circ}$ ($c = 0,2$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}$: Calc. %: C 80,14 H 11,21 F 4,69
Tr. : 79,78 11,26 4,58.

IR: 1 720, 1 385 et 1 375.

DC ($c = 0,15$): 0 (340); $-0,94$ (312); $-1,63$ (300); $-1,74$ (294) minimum ($\Gamma = 38$); $-0,03$ (260) fin de courbe.

Oléfines 19 A et 20 A; alcool 21 A.

A une solution de **8 A** (4,5 g) dans le glycol (375 ml), on ajoute KOH (25 g) et chauffe à reflux pendant 25 h. Après extraction de la manière habituelle, le produit brut (4,15 g) est chromatographié sur gel de silice (110 g). Le mélange éther de pétrole-éther 8/2 élue le mélange 19 A-20 A (3,30 g). L'éther pur élue l'alcool **21 A**, qui est recrystallisé dans le mélange éther-acétone.

$F = 112-115^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +3^{\circ}$ ($c = 0,49$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_2$: Calc. %: C 77,62 H 11,68
Tr. : 77,64 11,57.

IR: 3 620.

RMN: 1 H à 3,98; 4 H à 3,33 (multiplet); 6 H à 1,11.

Le mélange 19 A-20 A (240 mg) est acétylé et le mélange des acétates (225 mg) est chromatographié sur gel de silice imprégné de FeO_3Ag . Le mélange éther de pétrole-benzène 3-1 élue une oléfine (87 mg) sous forme d'une huile, qui est saponifiée en oléfine **20 A**.

L'oléfine **20 A** cristallise mal (gomme; $F = 100^{\circ}\text{C}$ environ) et n'a pas été analysée.

IR: 3 630 et 3 030.

RMN: 3 H à 1,63; 3 H à 1,71; 1 H à 4,13 ($\Gamma = 8,5$); 1 H à 5,20 (triplet; $J = 7$).

Le mélange éther de pétrole-éther 3-2 élue une oléfine huileuse (109 mg), qui est saponifiée en oléfine **19 A**, que l'on recrystallise dans le mélange éthanol-éther.

$F = 127-128^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +2,2^{\circ}$ ($c = 0,67$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 83,87 H 11,99
Tr. : 83,85 11,95.

IR: 3 645, 1 652 et 887.

RMN: 3 H à 1,68; 1 H à 4,00 ($\Gamma = 8$); 2 H à 4,63 ($\Gamma = 4$).

Acétoxy-17 β (carboxy-2') éthyl-3 α méthyl-3 β D-homo (5 α) androstane 25 Aa et congénères.

Le mélange des oléfines **19 A** et **20 A**, après acétylation, fournit une huile (3,3 g), qui est dissoute dans un mélange eau-tert-butanol 1-1 (0,51). A cette solution on ajoute successivement CO_3K_2 (4 g), MnO_4K (330 mg) et IO_4Na (12 g). On agite 5 h à température ambiante, puis extrait de la façon habituelle. Le produit brut (3,5 g) est chromatographié sur silice. Le mélange éther de pétrole-éther 85-15 élue les produits de départ inaltérés (200 mg). Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue la cétone **23** (1,6 g), que l'on recrystallise dans l'éthanol.

$F = 106-108^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 0,7$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2$: Calc. %: C 77,93 H 10,70
Tr. : 78,09 10,77.

IR: 1 735, 1 725, 1 405, 1 240 et 1 220.

UV: 278 (16).

RMN: 3 H à 1,95; 3 H à 2,05; 2 H à 2,32; 1 H à 4,90.

Le mélange éther de pétrole-éther 65-35 élue le cétole **24** (185 mg), que l'on recrystallise dans le mélange éthanol-éther.

$F = 155-157^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 0,23$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$: Calc. %: C 75,60 H 10,50
Tr. : 75,80 10,62.

IR: 3 630, 3 500, 1 740, 1 710 et 1 405.

UV: 278 (44).

RMN (CDCl_3): 1 H à 3,78; 1 H à 5,05.

L'éther pur élue l'acide **25 Aa** (1 g), que l'on recrystallise dans l'éthanol.

$F = 177-177,5^{\circ}$; $[\alpha]_D = -2^{\circ}$ ($c = 0,74$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$: Calc. %: C 74,60 H 10,11
Tr. : 74,34 10,00.

IR: 3 500 et 1 740.

RMN: 3 H à 1,93; 1 H à 4,92.

Ester méthylique 25 Ab.

Préparé par action du diazométhane, il est recrystallisé dans le méthanol.

$F = 100,5-102^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +2,1^{\circ}$ ($c = 0,14$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4$: Calc. %: C 74,95 H 10,25
Tr. : 75,22 10,48.

IR: 1 743, 1 738, 1 250 et 1 235.

RMN: 3 H à 1,95; 3 H à 3,12; 1 H à 4,95.

Il est obtenu également par oxydation d'une solution du cétole **24 A** (12 mg) dans le mélange acide acétique-benzène 20-1 (3 ml) par CrO_3 (12 mg). Après 12 h de repos, on isole l'acide **25 Aa** de la façon usuelle (rendement quantitatif) et le caractérise par son ester **25 Ab**, $F = 100^{\circ}\text{C}$ (non déprimé par mélange); spectre IR identique.

Diphényl éthylène 26 A.

On prépare une solution de $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ par action de Mg (1,2 g) sur $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ (3 ml) dans le THF (3 ml). A cette solution, on ajoute une solution de l'ester **25 Ab** (940 mg) dans le THF (15 ml) et chauffe à reflux 4 h. Après isolement de la façon habituelle, le diol est acétylé, puis déshydraté par l'iode dans C_6H_6 (18 ml) bouillant (15 h). Le produit résultant est chromatographié sur gel de silice, puis recrystallisé du mélange éthanol-éther.

$F = 152-154^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +3,0^{\circ}$ ($c = 0,24$).

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_2$: Calc. %: C 84,71 H 9,35
Tr. : 85,02 9,85.

IR: 3 080, 3 060, 3 025, 1 740, 1 600, 1 575, 1 495 et 695.

RMN: 1 H à 6,0 (triplet; $J = 7,5$); 10 H à 7,10.

Acétoxy-17 β méthoxy-carbonylméthyl-3 α méthyl-3 β D-homo (5 α) androstane 27 Ab.

On ozonise à -60°C une solution du diphenyléthylène 25 A (120 mg) dans le chlorure de méthylène (10 ml) contenant de la pyridine (3 gouttes). Après extraction de la manière habituelle, on filtre l'acide 27 Aa sur gel de silice, et le fait réagir avec CH_2N_2 . On obtient l'ester 27 Ab.

$F = 62-70^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 5^{\circ}$ ($c = 0,7$).

Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$: Calc. %: C 74,60 H 10,11
Tr. : 75,27 10,20.

IR: 1 714.

RMN (CDCl_3): 3 H à 2,02; 2 H à 2,33 ($T = 1,7$); 3 H à 3,65; 1 H à 5,97.

Diphényl éthylène 23 A.

On opère avec l'ester 27 Ab (80 mg) comme pour le diphenyléthylène 26 A.

$F_{\text{dest}} = 52-53^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 32^{\circ}$ ($c = 0,4$).

En raison de la faible quantité, le produit n'a pas pu être analysé.

IR: bandes analogues à celle de 25 A.

RMN (CDCl_3): 3 H à 2,02; 1 H à 5,03; 1 H à 6,00 (singulet); 1 H à 7,27.

Acétoxy-17 β carboxy-3 α méthyl-3 β D-homo (5 α) androstane 29 A.

A une solution du diphenyl éthylène 23 A (67 mg) dans C_6H_6 (0,2 ml) on ajoute CrO_3 (67 mg) dans l'acide acétique (1 ml) contenant 1 goutte d'eau. Après 22 h à température ordinaire, on extrait de la manière habituelle, et recristallise dans l'éther.

$F = 219-220^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 0,35$).

Ester 29 Aa.

La saponification du groupe acétate par KOH dans l'éthanol (3 %) bouillant donne l'hydroxy-acide, qui est traité par CH_2N_2 . On obtient ainsi l'ester 29 Aa (28,5 mg) qui est purifié par filtration sur gel de silice.

IR: 3 625, 1 725, 1 191 et 1 164.

Ester 30 Ab.

L'acétylation pyridinique de l'ester 30 Aa (23,5 mg) donne l'ester 30 Ab, que l'on recristallise dans le mélange méthanol-éther.

$F = 120-122,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$: Calc. %: C 74,21 H 9,97
Tr. : 73,96 9,99.

IR: 1 735, 1 245, 1 230, 1 190 et 1 160.

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,75; 3 H à 0,93; 3 H à 1,13; 3 H à 2,02; 3 H à 2,64; 1 H à 5,00.

Cétone 41 (par dégradation).

A une solution de l'hydroxy ester 30 Aa (30 mg) dans le benzène (0,5 ml), on ajoute CrO_3 (30 mg) dans l'acide acétique contenant une goutte d'eau. Après 5 h, on extrait de la façon habituelle, et recristallise dans le méthanol.

$F = 109-112^{\circ}\text{C}$.

IR: 1 735, 1 720, 1 231, 1 196 et 1 162.

RMN (CDCl_3): 6 H à 0,77; 3 H à 1,13; 2 H à 2,07; 3 H à 3,67.

Méthyl carboxy androstanones-17.

Le mélange des alcools 34 (1,2 g), obtenu selon (19) est dissous dans HCO_2H (99 %; 5,5 ml) et cette solution est ajoutée goutte à goutte (en 25 mn) à SO_4H_2 (densité: 1,83; 23,5 ml) agité et refroidi à -8°C , sous atmosphère de CO. On verse dans l'eau glacée et isole de la manière habituelle. Le produit brut (1,1 g) est chromatographié sur gel de silice (100 g). Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élué des composés peu polaires (530 mg) non autrement caractérisés. Le mélange éther de pétrole-éther 70-30 élué un mélange de deux acides (110 mg), contenant l'acide 35a, puis un mélange des acides 35a et 36a (140 mg), puis l'acide 36a pur (275 mg). Le mélange éther-acide acétique 95-5 fournit l'acide 27a cristallisé (225 mg).

Une deuxième chromatographie du mélange contenant l'acide 27a, fournit la *carboxy-5 α méthyl-3 β androstanone-17 35a*.

$F = 223-224^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 100^{\circ}$ ($c = 0,33$).

DC ($c = 0,074$): 0 (340); + 2,75 (302) maximum ($T = 36$); + 2,54 (295); 0 (250).

Ester méthylique 25b.

On le recristallise dans le méthanol.

$F = 155-160^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = + 96^{\circ}$ ($c = 0,25$).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$: Calc. %: C 76,26 H 9,89
Tr. : 76,45 9,95.

UV (CH_3OH): 291 (54).

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,86; 3 H à 1,17.

Carboxy-3 β méthyl-3 α (5 β) androstanone-17 36a.

On le recristallise dans le mélange éther-éthanol.

$F = 239-241^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = + 59,6^{\circ}$ ($c = 0,21$).

IR (CHCl_3): 1 732 et 1 710.

Ester méthylique 26b.

On le recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 156^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = + 51,6^{\circ}$ ($c = 0,28$).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$: Calc. %: C 76,26 H 9,89
Tr. : 76,08 9,90.

IR: 1 739, 1 731, 1 465, 1 235, 1 195, 1 160 et 1 140.

UV (CH_3OH): 290 (50).

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,82; 3 H à 0,87; 3 H à 1,13.

DC ($c = 0,11$): 0 (340); + 3,04 (303) maximum ($T = 37$); + 2,94 (296); 0 (240).

Carboxy-3 α méthyl-3 β (5 α) androstanone-17 37a.

On le recristallise deux fois dans le mélange éther-éthanol.

$F = 235-238^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = + 82^{\circ}$ ($c = 0,017$).

IR (CHCl_3): 1 733 et 1 697.

Ester 37b.

Préparé par action de CH_2N_2 , on le recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 144-151^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = + 72^{\circ}$ ($c = 0,28$).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$: Calc. %: C 76,26 H 9,89
Tr. : 75,80 9,78.

IR: 1 740, 1 733, 1 465, 1 232, 1 195 et 1 163.

UV (CH_3OH): 292 (55).

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,80; 3 H à 0,85; 3 H à 1,13.

DC ($c = 0,14$): 0 (340); + 3,23 (304) maximum ($T = 37$); + 3,08 (294); 0 (240).

Cétone 41 (par synthèse).

A une solution refroidie à 0°C de l'ester 37b (220 mg) dans le méthanol (11 ml), on ajoute CNK (1,5 g) puis goutte à goutte $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,5 ml). Après 2 h, on extrait de la façon habituelle. Le produit 39 brut (240 mg), dissous dans l'acide acétique (8 ml), est hydrogéné à 25°C en présence de PtO_2 (100 mg). La solution d'amino alcool 39 est diluée par de l'eau (20 ml), et filtrée. Au filtrat, refroidi à -40°C , on ajoute goutte à goutte une solution de NaNO_2 (460 mg) dans l'eau (3 ml), puis, après 4 h, une solution de NaNO_2 (200 mg) dans l'eau (2 ml). Après 12 h, on isole de la façon habituelle et chromatographie le produit brut sur gel de silice (35 g). Le mélange éther de pétrole-éther 87-13 élué la cétone 40 (76 mg), que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 168-171^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 29,8^{\circ}$ ($c = 0,24$).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$: Calc. %: C 76,62 H 10,07
Tr. : 76,63 10,24.

IR: 1 735, 1 710, 1 195 et 1 160.

UV (CH_3OH): 286 (94).

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,75; 3 H à 1,07; 3 H à 1,13.

DC ($c = 0,11$): $-0,13$ (292) maximum.

Le même mélange élué ensuite un mélange de 40 et de 37b (40 mg).

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élué la cétone 41 (17 mg) que l'on purifie par filtration sur gel de silice et que l'on identifie au produit de dégradation de 3 A par CCM, *IR* (1 735, 1 718, 1 235, 1 195 et 1 162), *DC* ($c = 0,43$); 0 (340); $-1,02$ (296) maximum ($T = 36$), et par *RMN*: (6 H à 0,77; 3 H à 1,13; 2 H à 2,07; 3 H à 3,66).

Ester 30 Ab (par synthèse).

A une solution de la cétone précédente 41 (15,5 mg) dans le méthanol (1 ml) on ajoute NaBH_4 (11 mg) et de l'eau (2 gouttes). Après extraction de la manière habituelle, on filtre sur gel de silice. Le produit le moins polaire 30 Aa (10,5 mg) est soumis à l'acétylation pyridinique et est chromatographié sur gel de silice. L'éther de pétrole pur élué l'ester 30 Ab, identifié au produit de dégradation de 3 A par son point de fusion ($F = 119-122^{\circ}\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 120-123^{\circ}\text{C}$) son spectre *IR* et son spectre de *RMN*.

Série équatoriale 8E.

Hydroxy-17β (fluoro-4' méthyl-4') pentyl-3β méthyl-3α D-homo (5α) androstane 8E.

On le recrystallise dans l'éthanol.

F = 157-158 °C; $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,15$).

Analyse $C_{27}H_{47}OF$: Calc. %: C 79,76 H 11,65
Tr. : 79,25 11,54.

IR: 3 640, 1 380 et 1 370.

Acétate 11E.

On l'obtient par acétylation pyridinique et on le recrystallise dans l'éthanol.

F = 153-154 °C; $[\alpha]_D = -8^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $C_{29}H_{49}O_2F$: Calc. %: C 77,62 H 11,01 F 4,23
Tr. : 77,74 10,85 4,26.

IR: 1 740.

Cétone 12E.

On l'obtient par oxydation chromique dans l'acide acétique de l'alcool 8E, et on la recrystallise dans l'éthanol.

F = 160-162 °C; $[\alpha]_D = -32,5^\circ$ ($c = 0,2$).

Analyse $C_{27}H_{45}OF$: Calc. %: C 80,14 H 11,21
Tr. : 80,21 11,33.

IR: 1 720 et 1 715.

UV (CH₃OH): 278 (67).

DC ($c = 0,039$): 0 (340); -0,93 (312); -1,66 (303); -1,74 (294) minimum ($\lambda = 37$); 0 (250).

Oléfines 19E et 20E; fluorure secondaire 9b; alcools 21E et acétate 18.

On chauffe à reflux sous azote pendant 28 h une solution de l'alcool 8E (3,5 g) et de KOH (20 g) dans le glycol (290 ml). Après extraction de la manière habituelle, on chromatographie le produit brut (3,3 g) sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 85-15 élue le mélange des oléfines 19E et 20E (2,28 g), puis le même mélange, renfermant un peu de produit de départ 8E (0,62 g). Le mélange éther de pétrole-éther 40-60 élue l'alcool 21E, qui est recrystallisé dans l'acétone, puis dans l'éther.

F = 176-178 °C; $[\alpha]_D = +4,9^\circ$ ($c = 0,2$).

L'échantillon analytique contient une molécule d'éther.

Analyse $C_{33}H_{62}O_4$: Calc. %: C 75,80 H 11,95
Tr. : 75,95 12,00.

IR: 3 630, 3 460, 1 080 et 1 035.

RMN: 6 H à 1,17; 4 H à 3,58 (multiplet); 1 H à 4,12.

Le mélange des oléfines 19E et 20E (1,65 g) est acétylé dans la pyridine, puis chromatographié sur gel de silice (85 g) imprégné de NO₃Ag (20 %). Le mélange éther de pétrole-benzène 8-2 élue successivement:

a) L'acétoxy-17β (méthyl-4') pentyl-3β méthyl-3α D-homo (5α) androstane 18 (35 mg) que l'on recrystallise dans le mélange éther-éthanol.

F = 112 puis 125,5 °C; $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 0,2$).

Analyse $C_{29}H_{50}O_2$: Calc. %: C 80,87 H 11,70
Tr. : 80,89 11,65.

IR: 1 740, 1 245 et 1 230.

RMN: 6 H à 0,86 (doublet, J = 5).

Spectre de masse: M = 430.

b) L'acétoxy-17β (méthyl-4') pentyl-3 méthyl-3 fluoro-4α D-homo (5α) androstane 9b.

Il est recrystallisé dans le mélange éther-éthanol.

F_{inst} = 140 °C; $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0,21$).

Analyse $C_{29}H_{49}O_2F$: Calc. %: C 77,62 H 11,01
Tr. : 77,25 11,31.

IR: 1 740, 1 245 et 1 230.

RMN: 1 H à 4,00 (doublet de doublet J₁ = 50, J₂ = 10,5); 1 H à 4,95.

Alcool 9a.

On l'obtient par saponification de 9b et on le recrystallise dans l'éthanol.

F = 168,5 °C.

RMN (CDCl₃): 1 H à 4,13 (doublet de doublet; J₁ = 50; J₂ = 9,5); 1 H à 4,12.

c) Un mélange de 9b et de 20E (95 mg), qui peut être partiellement résolu par une deuxième chromatographie sur gel de silice (20 g). Le mélange éther de pétrole-éther élue successivement l'oléfine 20E (44 mg), un mélange de 20E et de 9b (18 mg), et le fluorure 9b (32 mg).

d) L'oléfine 20E (450 mg), que l'on recrystallise dans le mélange éther-éthanol.

F = 114,5-116 °C; $[\alpha]_D = +4,4^\circ$ ($c = 0,18$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_2$: Calc. %: C 81,25 H 11,29
Tr. : 81,10 11,29.

IR: 3 025.

RMN: 3 H à 1,51; 3 H à 1,66; 2 H à 5,12.

[On hydrogène à froid en présence de Pd/C (5 %; 30 mg) une solution de l'oléfine 20E (25 mg) dans l'acétate d'éthyle (2 ml); le produit obtenu est cristallisé dans le méthanol et identifié au composé 19 par son point de fusion (F = 112 puis 126 °C), son point de fusion de mélange (F = 125 °C) et son spectre de RMN.]

e) Enfin un mélange des oléfines 19E et 20E (45 mg).

f) Le mélange éther de pétrole-benzène 1-1 élue l'oléfine 19E (925 mg), que l'on recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

F = 105,5-106,5 °C; $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,11$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_2$: Calc. %: C 81,25 H 11,29
Tr. : 81,00 11,40.

IR: 3 080, 1 660 et 890.

RMN: 3 H à 1,67; 2 H à 4,70 (T = 3,8); 1 H à 5,05.

Acétoxy-17β (carboxy-2') éthyl-3β méthyl-3α D-homo (5α) androstane 25Ea et congénères.

A une solution du mélange des acétates 19E et 20E (2,75 g) dans le mélange eau-*n*-butanol 1-1 (1,51), on ajoute successivement IO₄Na (10 g), MnO₄K (300 mg) et CO₃K₂ (3,9 g). Après agitation sous azote pendant 6 h et extraction de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (2,7 g) sur gel de silice (170 g). Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue un mélange de produits non autrement caractérisés (130 mg). Le mélange éther de pétrole-éther 85-15, élue successivement un produit (45 mg) qui n'a pas été autrement étudié, puis la cétone 23E (1,1 g), qui est recrystallisée dans le mélange éther-éthanol.

F = 126-128 °C; $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 0,24$).

Analyse $C_{28}H_{46}O_3$: Calc. %: C 77,93 H 10,70
Tr. : 78,03 10,85.

IR: 1 740, 1 725 et 1 405.

UV: 282 (24).

RMN: 3 H à 1,93; 3 H à 2,03; 1 H à 4,95.

Le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue le cétole 24E (120 mg), qui est recrystallisé dans le mélange éther-éthanol.

F = 171-173 °C; $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 0,21$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_4$: Calc. %: C 75,60 H 10,50
Tr. : 75,71 10,71.

IR: 3 630, 3 500, 1 740 et 1 710.

UV: 278 (47).

RMN: 6 H à 1,40; 3 H à 2,03; 1 H à 3,83; 1 H à 5,05.

Le mélange éther-acide acétique 95-5 élue l'acide 25Ea (810 mg), que l'on recrystallise dans le mélange éther-éthanol.

F_{inst} = 216-218 °C; $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,13$).

Analyse $C_{26}H_{42}O_4$: Calc. %: C 74,60 H 10,11
Tr. : 74,37 10,33.

IR (CHCl₃): 3 500, 1 730 et 1 710.

RMN (CDCl₃): 3 H à 2,02; 1 H à 5,00.

Ester méthylique 25Eb.

On l'obtient par action de CH₃N₃ sur l'acide 25Ea et on le recrystallise dans le méthanol.

F = 120-121 °C; $[\alpha]_D = +9,1^\circ$ ($c = 0,19$).

Analyse $C_{27}H_{44}O_4$: Calc. %: C 74,95 H 10,25
Tr. : 75,07 10,40.

IR: 1 745 et 1 738.

R.M.N. ($CDCl_3$): 3 H à 2,03; 3 H à 3,70; 1 H à 5,07.

On l'obtient également en oxydant le cétole **24 E** (35 mg) par CrO_3 (35 mg) comme décrit pour **24 A**, et en caractérisant l'acide **25 Ea** par son ester méthylque **25 Eb**, identifié par son point de fusion ($F = 120,5^\circ C$), son point de fusion de mélange ($F = 120,5^\circ C$), son spectre IR et son spectre de RMN.

Diphényl éthylène **26 E**.

On opère comme pour **26 A**. L'action d'un excès de C_6H_5MgBr sur l'ester **25 Eb** (540 mg), fournit, après acétylation, déshydratation et chromatographie, le diphényl éthylène **26 E**, qui est recrystallisé du mélange chloroforme-éthanol.

$F = 170^\circ C$; $[\alpha]_D = +3,1^\circ$ ($c = 0,26$).

Analyse $C_{35}H_{50}O_2$: Calc. %: C 84,71 H 9,35
Tr. : 84,61 9,42.

IR: 3 080, 3 060, 3 020, 1 749, 1 600, 1 575, 1 495 et 695.

R.M.N. ($CDCl_3$): 1 H à 5,0; 1 H à 6,23 (triplet, J = 7,8); 10 H à 7,25.

Acétoxy-17 β méthoxycarbonylméthyl-3 β méthyl-3 α D-homo (5 α) androstane **27 Eb**.

On ozonise **26 E** (350 mg) comme on l'a fait pour **26 A** et obtient l'acide **27 Ea** (135 mg), qui est recrystallisé deux fois dans l'éther.

$F = 225-227^\circ C$.

IR ($CHCl_3$): 3 500, 1 725 et 1 715.

R.M.N. ($CDCl_3$): 2 H à 2,19 ($\Gamma = 2$); 4 H à 4,97.

Par action du diazométhane dans l'éther et recrystallisation dans le méthanol, on obtient l'ester **27 Eb**.

$F = 119-121^\circ C$; $[\alpha]_D = +3,3^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse $C_{26}H_{42}O_4$: Calc. %: C 74,60 H 10,11
Tr. : 74,69 10,18.

IR: 1 740.

R.M.N. ($CDCl_3$): 3 H à 2,02; 2 H à 2,18 ($\Gamma = 1,4$); 3 H à 3,37; 1 H à 5,03.

Diphényl éthylène **28 E**.

On opère comme pour le diphényl éthylène **26 E** à partir de l'ester **27 Eb** (60 mg), et on le recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 197,5-199^\circ C$; $[\alpha]_D = +7,1^\circ$ ($c = 0,28$).

Analyse $C_{37}H_{48}O_2$: Calc. %: C 84,68 H 9,22
Tr. : 84,55 9,16.

IR: bandes analogues à **26 E**.

R.M.N. ($CDCl_3$): 1 H à 6,02 (singulet).

Acétoxy-17 β carboxy-3 β méthyl-3 α D-homo (5 α) androstane **29 E**.

On opère comme pour **29 A** à partir du diphényl éthylène **28 E** (53 mg), et on recrystallise l'acide **29 E** dans l'éther.

$F = 254-256^\circ C$ (déc.); $[\alpha]_D = +5,5^\circ$ ($c = 0,44$).

Analyse $C_{25}H_{40}O_4$: Calc. %: C 73,80 H 9,81
Tr. : 73,43 9,64.

IR ($CHCl_3$): 1 730, 1 710.

Ester méthylque **30 E** (par dégradation).

$F_{inst} = 121,5^\circ C$.

IR: 1 740, 1 265, 1 245, 1 240 et 1 230.

R.M.N. ($CDCl_3$): 3 H à 0,78; 3 H à 0,94; 3 H à 1,23.

Cyano-3 acétoxy-17 β (5 α) androstène-2 **44**.

On agite pendant 2 h à $0^\circ C$ une solution d'acétoxy-17 β (5 α) androstanone-3 **42** (25) (3,67 g) et de CNK (16 g) dans le mélange éthanol (140 ml)-acide acétique (25 ml). Après isolement de la façon habituelle, le mélange des cyanhydrines **43** est dissous dans la pyridine (30 ml), et traité pendant 6 h à reflux par $POCl_3$ (15 ml). Après extraction de la manière habituelle, le produit brut (3,58 g) est chromatographié sur gel de silice (60 g). Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue le nitrile **44** pur (3,37 g), que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole.

$F = 141-142^\circ C$; $[\alpha]_D = +57^\circ$ ($c = 0,61$).

Analyse $C_{22}H_{31}O_2N$: Calc. %: C 77,37 H 9,15 N 4,10
Tr. : 77,52 9,16 4,36.

IR: 2 210, 1 740 et 1 640.

UV: 208 (10 900).

Hydroxy-17 β hydroxyméthyl-3 (5 α) androstène-2 **45c**.

On chauffe à reflux pendant 13 h une solution de nitrile **44** (3,37 g) et de KOH (15 g) dans l'éthanol (50 ml). Après isolement de la manière habituelle, l'hydroxy acide **45a** est mis en solution dans le méthanol anhydre (120 ml) renfermant un peu d'acide paratoluènesulfonique, et on chauffe à reflux la solution pendant 7 h. Après isolement de la manière habituelle, on chromatographie sur gel de silice; le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue l'ester **45b** pur (2,79 g). Une solution de cet ester dans l'éther anhydre (50 ml) est traitée à froid pendant 3 h par un excès de AlH_3Li . Après isolement de la manière habituelle, le diol brut **45c** (2,45 g) est soumis pendant 14 h à une acétylation pyridinique, puis chromatographié sur gel de silice (60 g). Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue le diacétate (2,36 g), $F = 104^\circ C$. Le diol **45c** pur est obtenu en saponifiant le diacétate par une solution de KOH (3 g) dans l'éthanol (20 ml) pendant 30 mn. Le diol **45c** (1,89 g) est recrystallisé dans le mélange éther-acétone.

$F = 141^\circ C$; $[\alpha]_D = +66^\circ$ ($c = 1,1$).

IR ($CHCl_3$): 3 600.

Hydroxy-17 β hydroxy méthyl-3 β méthylène-2:3 α (5 α) androstane **46a**.

L'introduction du groupe CH_2 nécessite un grand excès du réactif de SIMMONS-SMITH (26). Le couple Zn — Cu est préparé à partir de Zn en poudre (2 g) et de SO_4Cu , selon la méthode de SHANK et SCHECHTER (40). Au couple ainsi préparé, sous éther (20 ml), on ajoute CH_3I_2 (2 ml), un cristal d'iode et chauffe à reflux 2 h 1/2. On introduit alors une solution du diol **45c** (600 mg) dans le THF (5 ml) et chauffe encore à reflux 1 h 1/2. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (0,86 g) sur gel de silice (30 g), et élue par des mélanges éther de pétrole-éther de polarité croissante. On obtient trois fractions:

a) des produits peu polaires (223 mg) qui n'ont pas été autrement caractérisés;

b) le diol **46a** pur (141 mg);

c) un mélange de diol **46a** et de substances plus polaires (209 mg), qui peut être rechromatographié.

Le diol **46a** est recrystallisé dans le benzène.

$F = 173^\circ C$; $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 0,41$).

Analyse $C_{21}H_{31}O_2$: Calc. %: C 79,19 H 10,76
Tr. : 79,19 10,78.

IR: 3 600.

Diacétate **46b**.

Préparé par acétylation pyridinique de **46a**.

$F_{inst} = 155^\circ C$.

R.M.N.: 2 H à 3,8; 1 H à 4,5 (triplet; J = 8).

Méthyl-3 α méthoxycarbonyl-3 β (5 α) androstanone-17 **48b**.

On hydrogène le diacétate **46b** (100 mg) en présence de PtO_2 (70 mg) dans l'acide acétique (6 ml) pendant 14 h à $60^\circ C$. Après isolement de la façon habituelle, le diacétate **47b** brut (108 mg), $F = 157^\circ C$, est saponifié par une solution de KOH (0,5 g) dans l'éthanol (10 ml). Le diol **47a** est recrystallisé dans l'acétone.

$F = 167^\circ C$.

IR: 3 600.

On dissout le diol **47a** (198 mg) dans l'acétone (30 ml) et l'oxyde selon JONES (41). Après isolement de la manière habituelle, le céto acide **48a** brut (187 mg) est dissous dans CH_3OH anhydre (20 ml) contenant un peu d'acide paratoluènesulfonique, et la solution est chauffée à reflux pendant 5 h. Après isolement de la façon habituelle, le produit brut (179 mg) est chromatographié sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le céto ester **48b** (149 mg), qui est recrystallisé dans l'éther de pétrole.

$F = 140^\circ C$; $[\alpha]_D = +88^\circ$ ($c = 0,88$).

Analyse $C_{22}H_{34}O_3$: Calc. %: C 76,26 H 9,89
Tr. : 76,44 9,81.

IR: 1 740, 1 730, 1 400, 1 270, 1 250, 1 220 et 1 130.

DC ($c = 0,47$): 0 (350); +2,26 (314); +3,24 (303) maximum ($\Gamma = 37$); +3,07 (298); 0 (260).

Méthyl-3 α méthoxycarbonyl-3 β D-homo (5 α) androstanones-17 α et -17 50 et 51.

On agite pendant 2 h à 0 °C une solution du cétone ester **49b** (200 mg) et de CNK (1,5 g) dans le mélange méthanol (10 ml)-acide acétique (1,5 ml). Après isolement de la façon habituelle, on introduit le produit **49a** brut dans un appareil d'hydrogénation et hydrogène à température et pression ordinaire pendant 14 h en présence de PtO₂ (100 mg) et d'acide acétique (15 ml). Après dilution de la solution par de l'eau (30 ml) et filtration du catalyseur et d'impuretés insolubles (notamment l'ester de départ **49b**), le filtrat, qui contient les amino alcools **49b** est refroidi à -5 °C, et on ajoute goutte à goutte une solution de NO₂Na (700 mg) dans l'eau (5 ml). Après 4 h d'agitation à -5 °C, on ajoute encore NO₂Na (300 mg), agite encore 2 h et isole de la façon habituelle le mélange brut des cétones **50** et **51** (152 mg).

Le produit brut résultant de cinq opérations de ce type (741 mg) est chromatographié sur gel de silice en éluant avec des mélanges éther de pétrole-éther de polarité croissante : la cétone **50** est éluee en premier (450 mg), la cétone **51** est éluee en deuxième (64 mg); elle peut être purifiée par une deuxième chromatographie. Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 donne la cétone **51** à peu près pure (49 mg).

Cétone 50.

F = 157 °C; [α]_D = -19,3° (c = 0,84).

Analyse C₂₃H₃₆O₃: Calc. %: C 76,62 H 10,07
Tr. : 76,41 9,91.

IR: 1 730, 1 710, 1 275, 1 255, 1 230, 1 215 et 1 130.

Cétone 51.

IR: 1 725 (large), 1 290, 1 260, 1 220, 1 190 et 1 130.

DC (c = 0,37): -1,60 (295).

Ester 30 Eb (par synthèse).

A une solution de la cétone **51** (49 mg) dans le mélange méthanol (3 ml) eau (6 gouttes), on ajoute BH₃Na (50 mg) et agite pendant 30 mn. Après isolement de la manière habituelle, le produit brut (44 mg) est chromatographié sur silice (10 g). Le mélange éther de pétrole-éther 82-18 élue l'alcool **30 Ea** pur (30 mg). Cet alcool est soumis à l'acétylation pyridinique et l'acétate résultant **30 Eb** brut (33 mg) est chromatographié sur gel de silice (6 g). Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue l'ester **30 Eb** (29 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 137-138 °C.

Les eaux-mères fournissent un ester, F = 121 °C. Ces deux échantillons ne dépriment pas le point de fusion de l'échantillon résultant de la dégradation de **3 E**. En outre, les spectres IR et de RMN de tous ces échantillons sont superposables.

Série spirannique 10.

Hydroxy-3 α diméthyl-14 β ,17 α (méthyl-4' fluoro-4') pentyl-17 β ,18 nor abéo-1(10 → 5) D-homo androstane **10a**.

On le recrystallise dans l'éthanol.

F = 144 °C; [α]_D = +10,9° (c = 0,26).

IR: 3 640, 1 380 et 1 370.

Acétate 10b.

On le recrystallise dans le mélange éther-éthanol.

F = 135-137 °C; [α]_D = 0° (c = 0,36).

Analyse C₂₉H₄₈O₂F: Calc. %: C 77,62 H 11,01 F 4,23
Tr. : 77,61 11,16 4,39.

IR: 1 740 et 1 240.

Cétone 54.

Elle est préparée par oxydation chromique de l'alcool **10a** et est recrystallisée dans le mélange éther-éthanol.

F = 124-127 °C; [α]_D = +47,7° (c = 0,19).

La faible quantité de produit n'a pas permis d'en faire l'analyse.
UV: 310 (25); 299 (24); 288 (40).

DC (c = 0,07): 0 (340); +0,72 (317); +1,4 (307); +1,47 (297) maximum (Γ = 33); +1,14 (289); +0,72 (278); 0 (240).

Série du shionane.

Fluoro-25 shionanone-3 14.

Elle est préparée par addition à -60 °C de HF sur la shionone **13** et est recrystallisée dans le mélange CH₂Cl₂-acétone.

F = 160-162 °C; [α]_D = -57° (c = 1,23).

Analyse C₃₀H₅₁OF: Calc. %: C 80,65 H 11,58 F 4,25
Tr. : 80,22 11,56 4,16.

IR: 1 716 et 4 bandes fines entre 1 360 et 1 380.

DC (c = 0,11): 0 (340); -1,30 (314); -2,41 (305); -2,56 (295) maximum (Γ = 35); -2,10 (289); 0 (240).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et G. TEUTSCH, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p. 263.
- (2) J. C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 670.
- (3) C. S. BARNES et C. DIERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1962.
- (4) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (5) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1649.
- (6) G. SNATZKE et H. W. FEHLHABER, *Ann. Chem.*, 1964, **675**, 188.
- (7) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 2125.
- (8) P. BOURGUIGNON, J. C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, *Chem. Comm.*, 1970, p. 349.
- (9) Y. TANAHASHI, Y. MORIYAMA, T. TAKAHASHI, F. PATIL, J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1670.
- (10) F. W. Mc LAFFERTY, *Spectrographie de masse*, Ediscience Paris, 1969; a) p. 132; - b) p. 119; - c) p. 111; - d) p. 138.
- (11) E. VON RUDLOFF, *Canad. J. Chem.*, 1965, **43**, 2660.
- (12) S. BORY et M. FETIZON, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 570.
- (13) P. F. SOMMER, C. PASCUAL, V. P. ARYA et W. SIMON, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 1734.
- (14) E. WENKERT et P. BEAK, *Tetrahedron Letters*, 1961, p. 358.
- (15) A. GAUDEMER, J. POLONSKY et E. WENKERT, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 407.
- (16) E. FUJITA, H. KATAYAMA et Y. NAGAO, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 1335.
- (17) J. JACQUES, H. KAGAN et G. OURISSON, *Pouvoir Rotatoire naturel*, Ia-Stéroïdes, Pergamon Press, Oxford 1965, p. 526.
- (18) C. SANDRIS et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1524; - B. WAECELL et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 495.
- (19) H. G. LEHMANN, O. ENGELFRIED et R. WIECHERT, *J. Medicin. Chem.*, 1965, **8**, 383.
- (20) H. KOCH et W. HAAE, *Ann. Chem.*, 1958, **618**, 321.
- (21) N. S. BHACCA et D. H. WILLIAMS, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day, San Francisco, 1964, p. 23.
- (22) M. YU, LUKINA, *Russian Chem. Rev.*, 1962, **31**, 419.
- (23) H. NEWHAM, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 123.
- (24) R. L. AUGUSTINE, *Catalytic hydrogenation*, Marcel Dekker, New York, 1965, p. 133.
- (25) A. MARQUET, H. B. KAGAN, M. DVOLAITZKY, J. LEMATRE et J. JACQUES, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 539.
- (26) H. E. SIMMONS et R. D. SMITH, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5323.
- (27) C. W. WOODWORTH, V. BUSS et P. VON R. SCHLEYER, *Chem. Comm.*, 1968, p. 569.
- (28) R. C. COOKSON, D. P. G. HAMON et J. HUDEC, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 5782.
- (29) C. D. POULTER, E. C. FRIEDRICH et S. WINSTEIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **91**, 6892.
- (30) S. O. MORGAN et H. H. LOWRY, *J. phys. Chem.*, 1930, **34**, 2385.
- (31) K. FREDENHAGEN et J. DAHMLOS, *Z. Anorg. Chem.*, 1929, **178**, 272.
- (32) J. P. BERTHELOT et J. LEVISALLES, *Chem. Comm.*, 1970, p. 1162; - *Bull. Soc. chim.* sous presse.
- (33) R. K. HILL et R. M. CARLSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 2772.
- (34) A. C. COPE, M. M. MARTIN et M. A. MCKERVEY, *Quart. Rev.*, 1966, **20**, 119.
- (35) V. PRELOG et W. KUNG, *Helv. chim. Acta*, 1956, **39**, 1394.
- (36) H. J. URECH et V. PRELOG, *Helv. chim. Acta*, 1957, **40**, 477; - V. PRELOG et S. BORČIČ, *Helv. chim. Acta*, 1958, **41**, 199;

— V. PRELOG, W. KUNG et T. TOMLJENOVICH, *Helv. chim. Acta*, 1962, 45, 1352.

(37) E. E. VAN TAMELEN et T. J. CURPHEY, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 124; — E. E. VAN TAMELEN et K. B. SHARPLESS, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 2655.

(38) T. G. HALSALL, E. R. H. JONES, E. L. TAN et G. R. CHAUDHRY, *J. chem. Soc., C*, 1966, p. 1374; — M. M. JANOT, P. DEVISSAGUET, M. PAIS, Q. K. HUU, F. X. JARREAU et R. GOUTAREL,

Bull. Soc. chim., 1967, p. 4567; — J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *J. chem. Soc., C*, 1968, p. 635.

(39) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.

(40) R. S. SHANK et H. SCHECHTER, *J. org. Chem.*, 1959, 24, 1826.

(41) K. BOWDEN, I. M. HEILBRONN, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.

N° 50. — Recherches sur les énchydrazines.

IV. — Action de la méthylhydrazine sur les cétones: formation de N-méthylpyrroles,

par Jean-Pierre CHAPELLE, José ÉL GUERO, Robert JACQUIER et Georges TARRAGO.

(Équipe de recherche associée au CNRS)

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés.

Faculté des Sciences, Place E.-Bataillon, 34-Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 5.6.70.)

La condensation d'une cétone énolisable avec sa N-méthylhydrazone conduit à un N-méthylpyrrole sym-tétrastitué. Cette synthèse, générale, s'applique aux alcoyls-cétones et permet d'obtenir également des N-méthylpyrroles non symétriques provenant de deux cétones différentes.

Dans une note préliminaire (1), nous avons montré que la condensation de la cyclohexanone, de la méthylbenzylcétone et de l'éthylbenzylcétone avec leur N-méthylhydrazone conduit aux N-méthylpyrroles sym-tétrastitués correspondants. Nous avons maintenant étendu cette réaction, d'une part à des méthylalcoylcétones et, d'autre part, à des condensations mixtes entre une N-méthylhydrazone et une cétone différente. Signalons qu'une réaction du même type est décrite par RABJOHN et SLOAN (2) qui, en faisant réagir la méthylhydrazine sur des aldéhydes ont obtenu des N-méthylpyrazolines-2.

Conditions expérimentales.

Nous préparons dans un premier temps la N-méthylhydrazone par addition d'une mole de cétone à une mole de méthylhydrazine, puis dans un deuxième temps, nous portons à reflux le mélange réactionnel ainsi obtenu auquel nous avons ajouté une mole de cétone. Nous avons montré précédemment (1) que la réaction nécessite une catalyse acide et qu'une trace d'acide *p*-toluène-sulfonique est suffisante.

Le choix du solvant et le temps de reflux sont des facteurs importants et déterminent le rendement de la réaction. Ainsi, dans le cas des méthylhydrazones 2a, 2b et 2c un chauffage dans le benzène pendant 48 h au maximum, suffit à la formation des pyrroles 6a, 6b et 6c correspondants, alors que les N-méthylhydrazones 2d, 2e et 2f ne conduisent à aucune condensation dans de telles conditions. Par contre, nous avons constaté que l'utilisation du xylène à la place du benzène conduit, pour le premier groupe de N-méthylhydrazones citées, à des rendements bien supérieurs pour des temps de chauffage inférieurs. Pour le deuxième groupe de N-méthylhydrazones, un reflux dans le xylène durant une période prolongée (une semaine) nous a permis de mettre en évidence la formation de N-méthylpyrroles avec des rendements allant de 15 à 75 %.

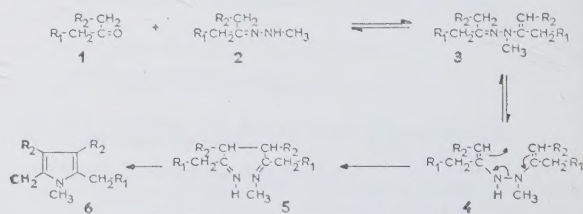
Il semble donc que la synthèse de tels composés soit possible avec une cétone quelconque en utilisant un solvant à point d'ébullition adéquat et un temps de

chauffage plus ou moins long. La seule limitation de la réaction se présente si l'on veut utiliser des cétones de bas point d'ébullition: dans ce cas on pourrait utiliser un tube scellé pour effectuer la réaction.

Nous avons résumé dans le tableau I les résultats de nos expériences (voir partie expérimentale).

Mécanisme de la réaction.

Nous avons précédemment donné (1) un mécanisme analogue à celui de cyclisation des azines en pyrroles (réaction de PILOTY (3)) (fig. 1). L'étape 4 → 5 est un exemple de réarrangement sigmatropique [3,3].



Série	R ₁	R ₂
a		-(CH ₂) ₃ -
b	H	C ₆ H ₅
c	CH ₃	C ₆ H ₅
d	H	isoPr
e	H	isoBu
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

Fig. 1. — Mécanisme de cyclisation en N-méthylpyrroles.

La cyclisation de l'intermédiaire 5 peut en principe intervenir de deux façons différentes (3). Nous n'avons jamais observé celle qui, avec élimination de méthylamine, conduirait à un pyrrole non N-substitué.

Dans le cas d'une cétone dissymétrique comme 1b, l'intermédiaire di-énchydrazine 4 peut exister sous quatre formes isomères: A, B, C et D (R₁ = H, R₂ = C₆H₅) (fig. 2).

